POSTOPERATIVE THROMBOSEPROPHYLAXE MIT DEM SEMISYNTHETISCHEN HEPARINOID PENTOSAN POLYSULFAT

Erich Unterhuber

1982

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546825_0006

Aus dem Institut für Chirurgische Forschung
(Vorstand: Prof. Dr. Dr. h.c. W. Brendel)
und der Chirurgischen Klinik der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. G. Heberer)

POSTOPERATIVE THROMBOSEPROPHYLAXE MIT DEM SEMISYNTHETISCHEN HEPARINOID PENTOSAN POLYSULFAT

Inaugural Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Erich Unterhuber
aus Traunstein-Haslach

1982

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. K. Meßmer, Prof. Dr. K. Wilhelm

Mitberichterstatter: Priv.-Doz.Dr.L. Sunder-Plassmann
Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 19.10.1982

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

INHALTSVERZEICHNIS Seite

A. EINLEITUNG 1

B. PATIENTEN UND METHODIK 7

1. Auswahl- und Ausschlußkriterien 8
2. Auswahl nach Random 9
3. Medikation 10
4. Frühmobilisation und Physiotherapie 13
5. TVT Diagnostik 14
5.1. Methode des 125 J-Radiofibrinogentests 14
5.2. Kriterien für Diagnose TVT 16
6. Bestimmung der Aktivität des Faktors Xa-Inhibitor im Plasma 17
6.1. Blutentnahmen 17
6.2. Faktor Xa-Inhibitor und seine Wirkung im Gerinnungssystem 17
6.3. Beschreibung des Phadecode Tests 18
6.4. Durchführung des Phadecode Tests 18
6.5. Testreagenzien im Phadecode Testkit 21
7. Datenerfassung 22
7.1. Protokoll Radiofibrinogentest 22
7.2. Datenerfassungsbogen 22
8. Statistische Berechnungen 24

C ERGEBNISSE 25

1. Aufgenommene und ausgeschlossene Patienten 25
2. Verstorbene Patienten 27
3. Vergleich der Patienten in Gruppe B und Gruppe C hinsichtlich anamnestischer, sowie prae-, intra- und postoperativ erfaßter Daten 29
3.1. Alter 29
3.2. Geschlecht 29
3.3. Größe, Gewicht 29

3.4. Blutgruppe 30
3.5. Risikofaktoren für deas Entstehen einer postoperativen TVT 31
3.6. Diagnosen, chirurgische Eingriffe 34
3.7. Anästhesieverfahren, Anästhesiedauer 39
3.8. Blutverluste 41
3.9. Bluttransfusionen 45
3.10. Hämatome 46
3.11. Volumensubstitution und Medikamente 48
4. Thromboseinzidenz 50
5. Faktor Xa-Inhibitor Aktivität 52
5.1. Gesamtaktivität und spezifische Aktivität von Faktor Xa-Inhibitor im Plasma der Patienten der Gruppen B und C über den Beobachtungszeitraum 52
5.2. Aktivität von Faktor Xa-I in Abhängigkeit von der individuellen Ausgangsaktivität von Faktor Xa-I im Plasma 56
5.3. Faktor Xa-I Aktivität des Thrombosepatienten 67

D. DISKUSSION 71

1. Grundmechanismus der Gerinnung 71
2. Mechanismen der Thromboseentstehung 74
2.1. Thromboseursachen 74
2.1.1. Der Endothelschaden 74
2.1.2. Die Hypozirkulation 75
2.1.3. Die Hyperkoagulabilität 76
2.2. Lokalisation der Thrombosen 77
2.3. Risikofaktoren für das Auftreten von thromboembolischen Komplikationen 78
2.3.1. Alter 78
2.3.2. Geschlecht 78
2.3.3. Gewicht 79
2.3.4. Varikose und früher durchgemachte thromboembolische Komplikationen 79
2.3.5. Herzkrankheit 79
2.3.6. Malignombefall 80

2.3.7. Diabetes mellitus 80
2.3.8. Blutgruppe 81
3. SP 54 in der Thromboseprophylaxe 82
3.1. Wirkung von SP 54 als Medikament zur Thrombose-prophylaxe 83
3.2. SP 54 als Medikament zur Thrombolyse 83
3.3. Erfahrungen mit SP 54 als Medikament zur Thrombose-prophylaxe 84
3.4. Vorteile, Nebenwirkungen und Kontraindikationen von $P 54 87
4. Vergleich der Ergebnisse der vorliegenden Studie 89
4.1. TVT Inzidenz bei Patienten mit SP 54 Prophylaxe 89
4.2. Nebenwirkungen der SP 54 Prophylaxe 90
4.3. Bedeutung praeoperativer Risikofaktoren für das Auftreten postoperativer TVT 91
4.4. Bedeutung des Faktors Xa-Inhibitor 93
4.4.1. Faktor Xa-I Aktivität in der postoperativen Phase bei Patienten, die eine TVT entwickeln und bei Patienten ohne TVT 93
4.4.2. Bedeutung der praeoperativen Faktor Xa-I Aktivität für das Entstehen postoperativer TVT 94
4.4.3. Die Faktor Xa-I Aktivität unter der Thromboseprophylaxe mit 2 x 75 mg SP 54 95
5. Kosten/Nutzenrelation 98

E. ZUSAMMENFASSUNG 99

F. LITERATURVERZEICHNIS 100

A. EINLEITUNG

Nach wie vor sind postoperative thromboembolische Komplikationen eines der vordringlichsten Probleme aller Zweige der operativen Medizin. Untersuchungen mit modernen, objektiven Methoden wie dem 125-J Radiofibrinogentest oder der Phlebographie führten zu dem Ergebnis, daß ungefähr jeder dritte Patient der allgemeinen Chirurgie postoperativ eine tiefe Beinvenenthrombose entwickelt (142). Die Spätfolge einer tiefen Venenthrombose ist das Postthrombotische Syndrom, eine schmerzhafte und schwer zu behandelnde Erkrankung des Beines mit Ödem, trophischen Hautveränderungen bis hin zum Ulcus cruris.

Ein weiterer wesentlicher Gesichtspunkt ist die Tatsache, daß Thrombosen Ausgangspunkt rezidivierender Mikroembolien sind und damit zu Cor pulmonale und Rechtsherzinsuffizienz führen können. Aufgrund pathologisch-anatomischer Untersuchungen steht heute fest, daß Lungenembolien ihren Ursprung meist in Thrombosen der tiefen Beinvenen haben (69, 140).

Durch Untersuchungen an zahlreichen chirurgischen Zentren in Europa und den USA weiß man heute, daß trotz der modernen Formen der mechanischen und medikamentösen Thromboembolieprophylaxe immer noch jeder vierhundertste Patient postoperativ einer tödlichen Lungenembolie erliegt (155).

Da das Auftreten von Thrombosen und Embolien vom Alter des Patienten und von der Dauer und Schwere der Operation abhängig ist (47), an-

dererseits aber durch den Fortschritt der modernen Medizin immer ältere Menschen operiert und immer schwerere und längerdauernde Operationen durchgeführt werden, ist die Mehrzahl der Autoren derzeit der Auffassung, daß Thromboseprophylaxe in der Chirurgie notwendiger denn je ist.

Die Prophylaxe sollte einfach in der Anwendung sein, wenig Kontraindikationen und Nebenwirkungen haben und bereits intraoperativ wirksam sein. Mit dem Radiojodfibrinogentest können die Hälfte aller Thrombosen bereits am Abend des Operationstages festgestellt werden und 90 % aller TVT treten innerhalb der ersten drei postoperativen Tage auf (168).

Da es nicht möglich ist, mit Sicherheit zu wissen, bei welchen Patienten thromboembolische Komplikationen auftreten, scheint nur eine generelle Prophylaxe sinnvoll (47).

Als derzeit gängigste Formen der Thromboembolieprophylaxe gelten kleine subcutane Heparininjektionen und intravenöse Infusionen von Dextran.

Die Wirksamkeit von niedrig dosiertem Heparin als Thromboseprophylaktikum wurde in einer großen Zahl klinischer Studien nachgewiesen (15, 44, 46, 48, 63, 118). Die statistisch signifikante Reduktion tödlicher Lungenembolien bei Patienten der allgemeinen elektiven Chirurgie durch die Prophylaxe mit dreimal täglich 5000 IE Heparin ist durch die internationale Multizentrumstudie (96) eindeutig belegt.

Auch die Wirksamkeit von Dextraninfusionen zur Reduktion thromboembolischer Komplikationen in der allgemeinen Chirurgie ist in einer

Vielzahl klinischer Studien gesichert (23, 24, 56, 78, 175).
Für die Wirksamkeit weiterer Medikamente wie Cumarine, Acetylsalicylsäurederivate, Dihydroergotamin, Dipyridamol, Butazolidinderivate, Heparinoide etc. gibt es zwar viele Hinweise, die geringe Anzahl einwandfrei durchgeführter klinischer Studien, deren oft widersprüchliche Ergebnisse und die teils beträchtlichen Nebenwirkungen einiger dieser Medikamente haben jedoch verhindert, daß sie weltweit als Prophylaktikum zur Anwendung kommen.
Die meisten Autoren sind dennoch der Meinung, daß weder mit Dextran noch mit Heparin bereits das optimale Medikament zur Thromboembolieprophylaxe gefunden ist. Ein ideales Medikament zur Prophylaxe müßte sicher alle Thrombosen und Lungenembolien verhindern, jedoch nur möglichst wenig Einfluß auf den Gesamtgerinnungsmechanismus nehmen, so daß keine Gefahr hinsichtlich postoperativer Blutungskomplikationen und Wundheilungsstörungen besteht.
Dextran und Heparin beeinflussen auf vielfache Weise das Gerinnungssystem:
Dextran beeinflußt die Struktur und Funktion von Faktor VIII, dem antihaemophilen Faktor A (1, 113). Faktor VIII hat ein Molekulargewicht von circa 2 Millionen und besteht aus drei Untereinheiten mit unterschiedlicher Funktion:

1. Aus einem hochmolekularem Trägereiweiß mit antigenen Eigenschaften.
2. Aus einem niedermolekularen gerinnungsaktiven Anteil, der bei Hämophilie A fehlt oder verändert ist.
3. Aus dem Ristocetin-Cofaktor (von Willebrand-Faktor), der die Adhäsivität der Plättchen erhöht und die Entstehung des primären

Plättchenthrombus begünstigt (1, 5, 77, 113).

Dextran senkt deutlich den von Willebrand-Faktor und die Faktor VIII-Antigenaktivität, läßt aber den gerinnungsaktiven Anteil unbeeinflußt (1, 2, 4, 5, 6, 113). Aus dieser spezifischen Wirkung von Dextran resultiert die verminderte Plättchenadhäsivität und -aggregation (4, , 113).

Dextran senkt durch Haemodilution die Blutviskosität (2, 3, 67, 79, 91), es vermindert die Haftfähigkeit der Thrombozyten an der Gefäßwand (6, 22, 66), es vermindert die Freisetzung von Plättchenfaktor 3 und 4 (1, 49, 129) und bewirkt damit eine erniedrigte Prothrombinaktivierung (133, 147, 190, 197), es führt außerdem zu einer schnelleren Polymerisation des Fibrins durch Thrombin und in hohen Dosen zu einer Aktivierung der körpereigenen Fibrinolyse (29, 33, 51, 76, 104, 134). Außerdem führt Dextran zur Erhöhung des zirkulierenden intravasalen Volumens und kann daher bei Überdosierung zu Rechtsherzinsuffizienz führen. Mit dem Auftreten seltener lebensbedrohlicher anaphylaktischer Reaktionen ohne vorherige Haptenprophylaxe (125) muß gerechnet werden.

Heparin aktiviert den Faktor Xa-Inhibitor, einen natürlich vorkommenden Plasmaprotease-Inhibitor (MG 63 000), der identisch ist mit Antithrombin III und Heparin-Cofaktor (7, 201, 202, 203, 204). Der Inhibitor bewirkt über eine verstärkte Bindung, nicht über eine gesteigerte Synthese,eine beschleunigte Neutralisation des aktivierten Faktors X (60).

Heparin reduziert die Plättchenadhäsivität (137), es hemmt die Faktoren III, V und IX.

Den Anforderungen an ein ideales Thromboseprophylaktikum scheinen am ehesten die semisynthetischen Heparinoide nahezukommen, die in vivo selektiv die Faktor Xa-Inhibitor Aktivität steigern, in vitro jedoch im Gegensatz zum Heparin und Dextran praktisch keinen Einfluß auf das Gerinnungssystem haben (90, 95, 165).

Der Faktor X nimmt eine zentrale Stellung im Gerinnungssystem ein. Die unterschiedlichen kaskadenförmigen Reaktionsschritte des endogenen und exogenen Systems der Gerinnung konvergieren in einer Reaktion, in der Faktor X zu Faktor Xa aktiviert wird. In Anwesenheit von Faktor V, Kalziumionen und Phospholipiden katalysiert der Faktor Xa die Bildung von Prothrombin zu Thrombin. Die Wirkung des schon oben beschriebenen (S.4) Faktors Xa-Inhibitor ist im Gerinnungssystem von entscheidender Bedeutung. Ist das Gleichgewicht zwischen Inhibitor und Faktor Xa gestört, führt eine Erhöhung der Faktor Xa Konzentration zur Aktivierung von Prothrombin, im umgekehrten Fall bleibt die Bildung von Thrombin aus.

Ziel der vorliegenden Arbeit war:

1. Die Thromboseinzidenz bei Patienten der allgemeinen Chirurgie, die zur Thromboseprophylaxe mit dem semisynthetischen Heparinoid SP 54 (Pentosan Polysulfat, Fa. Bene Chemie, München) behandelt wurden, mit dem 125-Jodfibrinogentest zu prüfen.

2. Auswirkungen bezüglich Effizienz und Nebenwirkungen der Steigerung der Dosis auf zweimal täglich 75 mg SP 54 gegenüber früheren Untersuchungen mit zweimal täglich 50 mg SP 54 festzustellen.

3. Die Beeinflussung der Faktor Xa-Inhibitor Aktivität durch die Prophylaxe mit SP 54 in der intraoperativen und postoperativen Phase zu dokumentieren mit besonderem Augenmerk auf die Patienten, die postoperativ eine tiefe Beinvenenthrombose entwickeln.

4. Das Verhalten der Faktor Xa-Inhibitor Aktivität postoperativ nach intravenöser und subcutaner Applikation festzuhalten und dadurch die Applikationsform von SP 54 mit der besten antithrombotischen Wirkung zu finden.

B: PATIENTEN UND METHODIK

In der Zeit von Juli 1978 bis einschließlich Juni 1979 wurde in der Chirurgischen Universitätsklinik München, Nußbaumstraße 20, eine prospektive, randomisierte Studie an insgesamt 165 Patienten durchgeführt.
Es wurden zwei verschiedene Medikamente zur Thromboseprophylaxe eingesetzt und die Patienten wurden nach Random folgenden Prophylaxegruppen zugeordnet:

Gruppe A:
Dextranprophylaxe mit
Macrodex 6%, Fa. Knoll AG, Ludwigshafen.

Gruppe B:
Heparinoidprophylaxe mit
SP 54, Fa. Bene Chemie GmbH, München,
subcutane Applikation.

Gruppe C:
Heparinoidprophylaxe mit
SP 54, Fa. Bene Chemie GmbH, München,
intravenöse und subcutane Applikation.

Die Ergebnisse der Gruppe A im Vergleich mit denen der Gruppe B wurden von Herrn B. Lutz in seiner Dissertationarbeit (114) dargelegt.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit war die Analyse der Ergebnisse der beiden Vergleichsgruppen B und C sowie der Vergleich der unterschiedlichen Anwendungsformen von SP 54.

1. Auswahl- und Ausschlußkriterien

In die Studie wurden Patienten aufgenommen, die folgende Kriterien erfüllten:

a. Elektive Eingriffe in der allgmeinen Chirurgie, in Allgemeinnarkose oder Spinalanästhesie von mindestens 30 Minuten Dauer.
b. Alter des Patienten über 40 Jahre.
c. Postoperativer Krankenhausaufenthalt mit einem Minimum von 7 Tagen.

Nicht in die Studie aufgenommen wurden Patienten mit:

a. Notfallmäßigen Operationen,
b. Eingriffen an Thyreoidea und Parathyreoidea,
c. Mastektomie links, Mastektomie rechts, wenn der Schnitt auf den linken Thorax überging,
d. Operationen an den unteren Extremitäten, ausgenommen Hüftendoprothesen.

Bei diesen Patienten wäre eine korrekte Durchführung des 125-Jod-Radiofibrinogentestes nicht möglich, da bei Patienten mit notfallmäßigen Operationen und mit Eingriffen an Thyreoidea bzw. Parathyreoidea die Vorbereitung für den 125-Jod-Radiofibrinogentest nicht korrekt durchgeführt werden könnte, bei Patienten mit Mastektomie oder Operationen an der unteren Extremität durch lokale Ansammlung von radioaktivem Fibrinogen im Wundgebiet die Messungen mit dem Iso-

topen Lokalisationsmonitor verfälscht würden.

e. Kontraindikationen für die anzuwendender Medikamente Natriumjodid, Kaliumjodid, SP 54, Macrodex 6%, Jod-Fibrinogen:
Jodallergie, bekannte Dextranallergie, manifeste Niereninsuffizienz, dekompensierte Herzinsuffizienz, sowie schwere Gerinnungsstörunger und bereits mit auf die Gerinnung Einfluß nehmenden Medikamenten wie Vitamin K Antagonisten, Acetylsalicylsäurederivaten, Heparinen oder Dextranen vorbehandelten Patienten.

Jeder Patient wurde über die Techniken und Risiken (Hepatitis, Strahlenbelastung durch die an ihm durchgeführte Untersuchung) unterrichtet und erst im Falle seines Einverständnisses in die Studie aufgenommen.

2. Auswahl nach Random

Vor Beginn der Studie wurden die Patienten von einer unbeteiligten Person den Prophylaxegruppen A, B, C nach dem Zufallsprinzip zugeordnet. Die fortlaufend nummerierten Couverts wurden erst unmittelbar nach Aufnahme der Patienten in die Studie geöffnet.

3. Medikation

Gruppe A Dextran 60 (Macrodex 6% mit 0,9% NaCl, mittleres Molekulargewicht 60 000, Fa. Knoll AG, Ludwigshafen).
500 ml i.v. nach Narkoseeinleitung während 30 Minuten;
100 ml i.v. jeweils am Morgen der postoperativen Tage 1, 2, 3, 4, 5 innerhalb von 30 Minuten.

Gruppe B SP 54 (Natriumpentosanpolysulfat, Ampullen zu 75 mg* , Fa. Bene Chemie, München).
Eine Ampulle s.c. 2 Stunden vor Operationsbeginn;
eine Ampulle s.c. am Abend des Operationstages;
eine Ampulle s.c. jeweils am Morgen und Abend der ersten 7 postoperativen Tage in Abständen von 12 Stunden.

Gruppe C SP 54 (Natriumpentosanpolysulfat, Ampullen zu je 75 mg*, Fa. Bene Chemie, München).
Eine Ampulle i.v. nach Narkoseeinleitung;
eine Ampulle s.c. am Abend des Operationstages;
je eine Ampulle s.c. am Morgen und am Abend der ersten 7 postoperativen Tage in Abständen von 12 Stunden.

* Für diese Studie wurden von der Fa. Bene Chemie spezielle Ampullen mit je 75 mg SP 54 pro Ampulle zur Verfügung gestellt.

SP 54 ist ein aus Buchenrinde semisynthetisch hergestellter Polysaccharidester mit der chemischen Kurzbezeichnung Natrium Pentosanpolysulfat. Es handelt sich um ein lineares Makromolekül, das aufgrund seiner besonderen chemisch-physikalischen Eigenschaften als sulfatiertes Polyanion der Gruppe der Polyelektrolyte zuzuordnen ist, im Hinblick auf elektrische Ladung, metachromatische Wertigkeit und biologische Aktivität die endogen vorkommenden Polysaccharidsäuren jedoch deutlich übertrifft (178). Im Unterschied zur heterogenen Struktur präparativ gewonnener Chondroitinsulfate, Mucoitinschwefelsäuren, Heparine etc. liegt hier eine chemisch standardisierte Verbindung vor. Mit SP 54 ist somit aufgrund der reproduzierbar herzustellenden Spaltung ein verbindlicher Vergleich experimenteller und klinischer Ergebnisse möglich.
Die Grundeinheiten bilden Pentosen, die Polymerkette setzt sich aus 1-4 verknüpften ß-D-Xylopyranoseresten zusammen. Mit seinem niedrigen Molekulargewicht von circa 3000 diffundiert SP 54 auch durch feinste Dialysemembranen (178).

Die intra- und postoperative Infusionstherapie und Medikation bei den untersuchten Patienten erfolgte nach der Verordnung des Anästhesisten bzw. des behandelnden Stationsarztes mit folgender Einschränkung: Medikamente, die mit der in der Studie festgelegten Thromboseprophylaxe kollidierten, waren für die gesamte Zeit eine Woche vor und während der Studie untersagt.

In Gruppe A: Antikoagulantien, Acetylsalicyläurederivate, SP 54, andere Dextrane wie Rheomacrodex, Longasteril, Deltaplasmat, Onkovertin, Schiwadex, Gelatinepräparate wie Gelifundol, Neoplasmagel, Stärkepräparate wie HÄS.

In Gruppe B,C: Antikoagulantien, Acetylsalicylsäurederivate, Dextrane, Gelatine- und Stärkepräparate.

Bei größeren Blutverlusten kamen daher als Volumenersatz ausschließlich Humanalbumin oder Vollblut in Frage.
Die Stationsärzte und Anästhesisten wurden vor Beginn der Studie über diese Einschränkungen ihrer Therapie ausführlich informiert. Damit sollten unerwünschte Medikationen vermieden werden. Die Arzneiverordnungen wurden täglich kontrolliert und festgehalten, gegebenenfalls wurde versucht, die Therapie zu ändern.
War eine Medikamentenkollision unumgänglich, wurde dies dem Studienleiter mitgeteilt. Die Prophylaxe wurde nach Sachlage weitergeführt, ebenso wurden die Patienten weiterhin kontrolliert, jedoch bei der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt.

4. Frühmobilisation und Physiotherapie

Die Patienten nahmen ausnahmslos am Routineprogramm der Frühmobilisation und Physiotherapie der Chirurgischen Universitätsklinik teil. Täglich wurde eine Kombination von Atemtherapie, Kreislaufgymnastik und Bewegungstherapie durchgeführt.
Die atemtherapeutische Behandlung beinhaltete eine 100-150 ml Totraumvergrößerung zur Atemstimulation durch das Giebel-Rohr, durch unterstützende manuelle Techniken eine Intensivierung der in- und expiratorischen Thoraxbewegungen, Abhusten von Bronchialsekret durch Vibrations- und Klopfmassage und Inhalationen mit befeuchteter Atemluft und sekretolytischen Medikamenten. Die Bewegungstherapie und Kreislauftherapie umfaßte isometrische Spannungsübungen, aktive und passive Bewegung der Extremitäten sowie mehrmaliges tägliches Aufstehen. Die Übungen wurden unter Anleitung einer Krankengymnastin durchgeführt.

Patienten die in Spinalanästhesie operiert wurden, konnten erst am Tag nach der Operation in das aktive Programm aufgenommen werden, da diese Patienten für 24 Stunden absolute Bettruhe in horizontaler Rückenlage einhalten mußten, um die Komplikation des postspinalen Kopfschmerzes weitgehend zu vermeiden.

5. TVT-Diagnostik

5.1. Methode des 125-Jod-Radiofibrinogentestes

Jeder Patient, der in die Studie aufgenommen wurde, wurde mittels des 125-Jod-Radiofibrinogentestes untersucht. Die Methode des RFT fand in der Modifikation nach Brader Anwendung (23).
Zur Schilddrüsenblockade erhielten die Patienten am Tag vor der Operation 3 ml 5 %ige Kaliumjodidlösung (150 mg) in Wasser peroral der 10 ml 1 %ige Natriumjodidlösung (100 mg) intravenös injiziert. Die gleiche Menge wurde am Operationstag und während der ersten 8 postoperativen Tage verabreicht, je nach postoperativem Zustand der Patienten peroral oder parenteral. Am Tag vor der Operation wurde dann frühestens 4 Stunden nach oraler bzw. 1 Stunde nach intravenöser Schilddrüsenblockade das 125 J-Fibrinogen intravenös injiziert. 125 Jodhumanfibrinogen wurde vom Radion Chemical Centre, Amersham, Bruckinghamshire, England bezogen. Jede Ampulle enthielt 1,2 mg jodiertes Fibrinogen in gefriergetrockneter Form mit einer spezifischen Aktivität von 110 uCi (entsprechend einer Ganzkörperdosis von $1{,}7 \times 10^{-4}$ rad/uCi). Die Auflösung des Präparates in 1,1 ml Aqua dest. pro injectione ergab eine zur Injektion geeignete isotonische Lösung mit 0,75 % Natriumcitrat, 0,65 % Natriumchlorid und 22 mg Humanalbumin. Es verhält sich in vivo wie endogenes Fibrinogen und wird bei Gerinnungsvorgängen umgesetzt. Es emmitiert Gammastrahlen im Bereich von 35 KeV, die relativ stark vom Gewebe absorbiert werden.

Zur Messung der lokalen Jodaktivität wurden analog anzeigende Scintillationszähler der Firma D.A. Pittman, Weybridge, Surrey, England verwendet. Die Messungen erfolgten nach der von Kakkar (98) und Jung (94) beschriebenen Methode am Tag vor der Operation, am Operationstag sowie an den folgenden 7 postoperativen Tagen möglichst zur gleichen Uhrzeit an definierten Meßpunkten. Die Aktivität über dem Herzen wurde in Impulsen pro Sekunde über dem 4. Intercostalraum links gemessen und auf 100 % abgeglichen. Dann wurde an je 12 definierten Meßpunkten beider Beine gemessen:

Punkt 1-5: Zwischen der Leiste und dem medialen Epicondylus femoris;
Punkt 6: In der Kniekehle;
Punkt 7-11: Entlang der medialen Schienbeinkante;
Punkt 12: In der medialen Knöchelgrube.

Die Meßwerte an den Extremitätenpunkten wurden in Prozent der Präcordialaktivität angegeben. Halbwertszeitkorrekturen und Umrechnungen in Prozent der injizierten Aktivität entfallen durch automatisches Beziehen der Meßwerte auf die jeweilige Herzaktivität.

5.2. Kriterien für Diagnose TVT

Eine Erhöhung der lokalen Jodaktivität um 20 % oder mehr über einer oder mehreren Meßstellen gegenüber benachbarten Meßpunkten galt als positiver Befund im Sinne einer sich entwickelnden TVT. Bei Bestätigung am darauffolgenden Tag war die Diagnose sichergestellt. Dies wurde sowohl dem behandelnder Stationsarzt als auch dem Studienleiter unverzüglich mitgeteilt, die dann für die weitere Therapie verantwortlich waren. Bei allen Patienten mit positivem Jodfibrinogentest wurde eine Phlebographie angestrebt.

6. Bestimmung der Aktivität des Faktors Xa-Inhibitor im Plasma

6.1. Blutentnahmen

Zur Bestimmung der Faktor Xa-Inhibitor Aktivität wurde bei allen Patienten der Gruppen B und C täglich Blut entnommen. Zu 0,5 ml 3,8 % Natriumcitrat (DAB 7) wurde 4,5 ml Vollblut aufgezogen.
In der Gruppe B wurde das Citratblut unmittelbar vor und zwei Stunden nach der ersten subcutanen SP 54 Injektion, sowie jeweils am Morgen der folgenden 7 postoperativen Tage entnommen.
In der Gruppe C erfolgte die erste Blutentnahme unmittelbar vor, die zweite eine Stunde nach der intravenösen Injektion, die weiteren jeweils am Morgen der ersten 7 postoperativen Tage.
Das gut geschüttelte Blut wurde bei 49 000 x g für 15 Minuten zentrifugiert, das überstehende Plasma abpipettiert und bis zur Auswertung bei - 20 °C gefroren gehalten.

6.2. Faktor Xa-Inhibitor und seine Wirkung im Gerinnungssystem

In den Gruppen B und C wurden die Plasmaaktivitäten des Faktors Xa-I mittels des Phadecode Testes (Pharmacia Laboratories, New Jersey, USA) täglich bestimmt.
Faktor Xa-I ist mit Antithrombin III und Heparin Co-Faktor identisch (204). Es handelt sich um ein α_2-Globulin mit einem Molekulargewicht von 63 000 (154). Faktor Xa-Inhibitor neutralisiert aktivierten Faktor X und in geringem Maße auch Thrombin (172). Es greift somit hemmend an der Schlüsselstellung in das Gerinnungssystem ein.

6.3. Beschreibung des Phadecode-Tests

Gerinnt menschliches Blut, so sinkt durch die Wirkung von Faktor Xa-I die Konzentration des Faktors Xa im Plasma ab (204, 205). Im Phadecode ^{TM}Xa-I-Assay wird zur Bestimmung der biologischen Aktivität von Faktor Xa-I Faktor Xa als Substrat verwendet. Die Abnahme des Substrates im Testansatz ist ein Maß für die Aktivität des Faktors Xa-I und der Konzentration des Faktors Xa-I im Plasma, das dem Testansatz zugegeben wird, direkt proportional.
Die Konzentration von Faktor Xa-I wird bestimmt über die Reaktionszeit von Fibrinogen zu Fibrin. Dieser Schritt ist abhängig von der Konzentration von Thrombin, das durch den Faktor Xa aus Prothrombin freigesetzt wird.

6.4. Durchführung des Phadecode Tests

Der Test besteht aus zwei Teilen:

1. Comprehensive Test zur Bestimmung der Gesamtaktivität

Alle Reagenzien und Reagenzgläser werden bei 37°C inkubiert.
400 ul Trismaleatpuffer werden in ein Reagentglas pipettiert; 500 ul unverdünntes Testplasma wird zugefügt; 100 ul Xa werden dazupipettiert, gemischt und erste Zeitnahme.
Aus dem Gemisch werden nach 90 sec 100 ul in ein zweites Reagenzglas überführt. Nach insgesamt 110 sec werden 100 ul $CaCl_2$ zugefügt; nach 120 sec werden 200 ul Comprehensive Substratplasma dazupipettiert, zweite Zeitnahme:
Jetzt wird die Zeit bis zur vollständigen Fibrinbildung gemessen und mittels einer Eichkurve wird aus der Gerinnungszeit die Aktivität

des Faktors Xa-I in Prozent bestimmt.

2. Specific Test zur Bestimmung der spezifischen Aktivität von Xa-I

Auch hier werden alle Reagenzien und Reagenzgläser bei 37°C inkubiert. 100 µl Specific Test Zusatz werden in ein Reagenzglas pipettiert; 300 µl Trismaleatpuffer wird dazugegeben; 500 µl Testplasma, in Citrat-Salz Lösung 1/200 fach verdünnt, werden dazupipettiert. Weiteres Vorgehen wie unter 1 beim Comprehensive Test. Im letzten Reaktionsschritt wird 200 µl Specific Substrat Plasma zugefügt.

Mit dem Comprehensive Test werden alle Faktoren erfaßt, die den Faktor Xa neutralisieren. Er ist daher von der Anwesenheit aller zirkulierenden Plasmabestandteile, die die Aktivität von Faktor Xa-I beschleunigen oder hemmen, abhängig. Mit dem Comprehensive Test wird daher die Gesamtaktivität von Faktor Xa-I bestimmt.
Im Specific Test reduzieren die hohen Verdünnungen und die zugefügte Polysaccharidkomponente die Konzentration dieser unerwünschten Störfaktoren. Mit dem Specific Test mißt man somit die spezifische Aktivität von Faktor Xa-I.

Für die Erstellung der Eichkurven wurde von gesunden Blutspendern, die außerdem zu der Zeit keine Medikamente zusichnahmen, Blut wie unter 6.1. beschrieben entnommen, das Plasma gepoolt und weiterverarbeitet.

Der Comprehensive Test und der Specific Test wurde mit dem Poolplasma täglich durchgeführt. Die Gerinnungszeit betrug sowohl für den Comprehensive Test als auch für den Specific Test im Durchschnitt 60 Sekunden und sie wurde jeweils als eine Faktor Xa-I Aktivität von 100% zu Grunde gelegt.
Zur Ermittlung der weiteren Punkte der Eichkurve wurden Verdünnungen dieses Poolplasmas hergestellt:

Comprehensive Test: 3:4 , 1:2 , 1:4 , 1:8;
Specific Test: 3:800, 1:400, 1:800 , 1:1600.

Mit diesen Verdünnungen wurden der Comprehensive Test und der Specific Test durchgeführt und aus den Gerinnungszeiten die Eichkurven für beide Tests erstellt.

6.5. Testreagenzien im Phadecode-Testkit

1. Comprehensive Substrat Plasma:

   Lyophilisiertes Rinderplasma mit den essentiellen Vitamin K abhängigen Gerinnungsfaktoren und Cephalin für den Comprehensive Test;

2. Specific Substratplasma:

   Lyophilisiertes Rinderplasma mit Cephalin und Polybrene für den Specific Test;

3. Faktor Xa:

   Lyophilisierter Faktor Xa, NaCl und Rinderserumalbumin;

4. Pufferlösung:

   Trismaleatpufferlösung 0,08 M, pH 7,5

5. Specific Test Zusatz:

   Lösung einer selektiven polysulfatierten Polysaccharidverbindung;

6. Calcium Chlorid:

   $CaCl_2$-Lösung 0,10 M

Zusätzliche Reagenzien:

Flüssige Citrat-Salzlösung für die Plasmaverdünnungen;

Trinatrium Citrat Dihydrat, 0,38% gelöst in 0,15 M (0,9%) NaCl.

7. Datenerfassung

7.1. Protokoll Radiofibrinogentest

Im Protokoll des RFT wurden folgende Daten festgehalten:

1. Nummer in der Randomisierung, Name und Geschlecht des Patienten.
2. Die Aktivität des 125-Jod-Fibrinogen am Tag der Injektion.
3. Die Chargennummer, die den Spenderpool kennzeichnet, dem das Fibrinogen entnommen wurde.
4. Das Datum der Injektion.
5. Der Meßbereich der Ratemeters, der für die jeweilige Meßung eingestellt war.
6. Die absolute Präkordialaktivität.
7. Die über 9 Tage prozentual zur prädordialen Aktivität gemessene Aktivität über den 12 Meßpunkten an beiden Beinen.

7.2. Datenerfassungsbogen

Für die statistische Auswertung wurde für jeden Patienten ein Computerbogen angelegt, in dem folgende Daten festgehalten wurden:

1. Name, Alter, Größe, Gewicht, Geschlecht, Randomisierungsnummer, Prophylaxegruppe, Blutgruppe, Rhesusfaktor.
2. Faktoren die zu thromboembolischen Erkrankungen prädisponieren:
   a. Varicosis, Ulcus cruris (61);
   b. Frühere Thrombosen, Lungenembolien (61);
   c. Herzinsuffizienz (61);
   d. Maligne Tumoren (61);
   e. Diabetes mellitus (62).

3. Tag der Aufnahme und Entlassung des Patienten.
4. Diagnose, Operationsart und Dauer der Operation, Art und Dauer der Narkose, Medikation und Infusion vor, während und 7 Tage nach der Operation, prae- und postoperative Thromboplastinzeit nach Quick, Hämoglobinkonzentration und Hämatokritwert prae- und postoperativ.
5. Angaben zur Frühmobilisation und Physiotherapie.
6. Angaben zu entstendenen Thrombosen.
7. Angaben zu Nebenwirkungen der Thromboseprophylaktika: Blutungen, Drainblutungen, Hämatome, Brennen und Schmerzen der Medikamente nach Injektionen.

8. Statistische Berechnungen

Die statistischen Berechnungen wurden am Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Statistik und Biomathematik der Universität München (Leitung: Professor Dr. K. Oberla) durchgeführt. Herrn Warnke bin ich für die freundliche Beratung und Unterstützung zu großem Dank verpflichtet.

Für die erfaßten Daten wurden der Mittelwert, Standardabweichung und mittlerer Fehler vom Mittelwert berechnet.

Für den Vergleich der Ergebnisse zwischen den Gruppen kamen folgende statistische Testverfahren zur Anwendung:

1. Kontingenztafel;
2. Chi^2- Test mit der Ermittlung des p-Wertes.

C. ERGEBNISSE

1. Aufgenommene und ausgeschlossene Patienten

In die vorliegende Studie wurden insgesamt 111 Patienten aufgenommen, in Gruppe B 55 Patienten und in Gruppe C 56 Patienten.

In der Gruppe B konnten 46 Patienten für die statistische Auswertung Berücksichtigung finden, in der Gruppe C 47 Patienten.

Im Verlauf der Studie mußten 18 bereits in die Randomisierung aufgenommene Patienten ausgeschlossen werden:

Durch Medikamentenkollision 13 Patienten,

davon 6 Patienten der Gruppe B

Pat.Nr. 10 K.W.,männl.: Der Patient wurde wegen einem Dickdarmkarzinom colektomiert und hatte dabei einen intraoperativen Blutverlust von 6000 ml. Es wurde intraoperativ Dextran 60 infundiert.

Pat.Nr. 20 P.E.,weibl.: Die Patientin wurde vom Stationsarzt versehentlich praeoperativ mit 3x5000 IE Heparin behandelt.

Pat.Nr.104 D.H.,männl.: Der Patient wurde an einem perforierten Gallenblasenempyem operiert und wurde wegen einer postoperativen Sepsis mit Heparin (800 IE/Std. per Perfusor) behandelt.

Pat.Nr.124 P.M.,weibl.: Die Patientin bekam intraoperativ versehentlich Dextran infundiert.

Pat.Nr.158 P.M.,männl.: Bei dem Patienten wurde eine Gastrektomie wegen Magenkarzinom durchgeführt. Er hatte einen intraoperativen Blutverlust von 3000 ml, bekam Dextran infundiert und verstarb noch am Operationstag.

Pat.Nr.164 K.R.,weibl.: Vom Anästhesisten wurde versehentlich intraoperativ Dextran verabreicht.

Davon 7 Patienten der Gruppe C:

Pat.Nr. 16 D.M.,weibl.: Die Patientin wurde an einem Cardiakarzinom operiert und wurde wegen einer postoperativen Sepsis mit Heparin (800 IE/Std. per Perfusor) behandelt.

Pat.Nr. 20 P.E.,weibl.: Die Patientin wurde präoperativ vom Stationsarzt versehentlich mit Heparin 3x5000 IE behandelt.

Pat.Nr. 44 H.E.,weibl.: Die Patientin, die an einem Rektumkarzinom operiert wurde, mußte am 4. postoperativen Tag nachts auf die Intensivstation verlegt werden und sie wurde dort wegen einer Sepsis mit Heparin (400 IE/Std. per Perfusor) behandelt.

Pat.Nr. 95 S.G.,weibl.: Die Patientin hatte ein primäres Leberkarzinom, es wurde eine Leberteilresektion durchgeführt. Sie bekam postoperativ eine Hypovolämie mit starkem Blutdruckabfall und es mußte Dextran infundiert werden.

Pat.Nr.100 O.W.,männl.: Auf Wachstation wird versehentlich Heparinprophylaxe angeordnet.

Pat.Nr.101 B.J.,weibl.: Bei der Patientin wurde wegen einem subphrenischen Abszeß eine Laparotomie durchgeführt. Sie entwickelte postoperativ eine Sepsis, was eine Heparinmedikation erforderlich machte.

Pat.Nr.118 K.A.,männl.: Der Patient wurde an einem Rektumkarzinom operiert. Wegen einer postoperativen Sepsis wurde er unter anderem mit Heparin behandelt.

Trotz Ausschluß aus der Studie wurden diese Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum kontrolliert, bei keinem der Patienten konnte mit dem Jodfibrinogentest die Diagnose einer TVT gestellt werden.

Durch vorzeitige Entlassung oder Verlegung mußten 5 Patienten aus der Studie ausgeschlossen werden.

Davon 3 Patienten der Gruppe B:

Pat.Nr.107 L.F.,weibl.: Bei der Patientin wurde ein Anuspolyp reseziert, sie wurde am 4. postoperativen Tag entlassen.

Pat.Nr.162 C.K.,weibl.: Bei der Patientin wurde ein Fettgewebstumor im Bereich der Labia majora entfernt und sie wurde am 5. postoperativen Tag entlassen.
Pat.Nr.163 K.H.,weibl.: Entlassung der Patientin nach Appendektomie am 6. postoperativen Tag.

Aus der Gruppe C wurden 2 Patienten vorzeitig entlassen:

Pat.Nr. 23 W.M.,weibl.: Bei der Patientin wurde eine Anus praeternaturalis-Rückverlagerung durchgeführt. Sie wurde am 4. postoperativen Tag entlassen.
Pat.Nr. 55 H.E.,weibl.: Die Patientin wurde am 2. postoperativen Tag in eine andere Klinik verlegt.

Diese Patienten wurden bis zum Tag ihrer Entlassung kontrolliert, bis zu diesem Zeitpunkt konnte bei keinem die Diagnose einer TVT gestellt werden.

2. Verstorbene Patienten

Folgende Patienten verstarben vor dem 7. postoperativen Tag, wurden aber bei der statistischen Auswertung berücksichtigt:

Gruppe B,

Pat.Nr. 69 T.J.,männl.: Bei dem 79 Jahre alten Patienten wurde wegen eines stenosierenden Antrumkarzinoms eine Gastrektomie durchgeführt. Am 4. postoperativen Tag bekam er einen Myokardinfarkt bei Zustand nach altem Infarkt. Er starb an Linksherzversagen bei gleichzeitigem Lungenödem.
Die Sektion verifizierte diese Befunde, es fanden sich außerdem einzelne kleine frische Emboli in der Lunge, die jedoch ohne Bedeutung für die Todesursache waren. Die Emboli hatten vermutlich ihren Ursprung in intrakardialen Thromben, da es praefinal zu Vorhof- und Kammerflimmern gekommen war und außerdem in der Sektion keine peripheren Thrombosen, insbesondere keine TVT, zu finden waren.

Gruppe C

Pat.Nr. 73 T.G.,männl.: Bei dem 66-jährigen Patienten wurde wegen eines Karzinoms eine Colektomie durchgeführt. Er verstarb am 5. postoperativen Tag an Linksherzversagen bei septischem Schock, Peritonitis und

Dünndarmperforation. Eine Sektion wurde verweigert.

Folgende Patienten verstarben nach Abschluß des Beobachtungszeitraumes:

Gruppe B,

Pat.Nr. 13 A.R.,männl.: Bei dem 59-jährigen Patienten wurde eine Pankreaskopfresektion wegen Pankreaskarzinom durchgeführt. Er starb am 43. postoperativen Tag an Leberausfall mit nekrotisierender Cholangitis.

Pat.Nr. 58 M.J.,männl.: Bei dem 68-jährigen Patienten wurde eine Sigmaresektion durchgeführt bei in die Blase eingebrochenem Karzinom. Er verstarb an Herzkreislaufversagen bei chronisch septischem Verlauf am 48. postoperativen Tag.

Pat.Nr. 60 P.S.,männl.: Der 60-jährige Patient verstarb am 22. postoperativen Tag. Wegen eines Kardiakarzinoms wurde eine Kardiaresektion mit Oesophagogastrostomie und Splenektomie durchgeführt. Es entwickelte sich eine Sepsis mit Verbrauchskoagulopathie und es kam zu einer zweiseitigen Leberruptur, was zu einer Relaparotomie führte. Die Verbrauchskoagulopathie wurde mit Heparin behandelt. Der Patient verstarb an nicht zu beherrschender Blutung bei gleichzeitigem Nierenversagen.

Pat.Nr.136 K.M.,weibl.: Wegen eines exulzerierenden Magenkarzinoms wurde bei der Patientin eine Magenresektion nach Billroth II durchgeführt. Die Patientin verstarb am 9, postoperativen Tag an Herzkreislaufversagen bei respiratorischer Insuffizienz. Die Sektion ergab keine Hinweise für thromboembolische Komplikationen.

Gruppe C

Pat.Nr. 82 M.J.,weibl.: Die 60-jährige Patientin hatte ein Collumkarzinom mit Dünndarm-Sigma-Scheidenfistel. Es wurde ein Anus praeternaturalis angelegt. Die Patientin verstarb am 15. postoperativen Tag an Herzversagen bei Pneumonie und massiver Lungenfibrose.

Weder bei den Patienten, die nach Abschluß des Beobachtungszeitraumes noch bei den Patienten , die im Beobachtungszeitraum verstarben, wurde mit dem Jodfibrinogentest eine TVT festgestellt.

3. Vergleich der Patienten in Gruppe B und Gruppe C hinsichtlich anamnestischer, sowie prae-, intra- und postoperativ erfaßter Daten

3.1. Alter

Der jüngste Patient in der Gruppe B war bei Aufnahme in die Studie 40 Jahre, der älteste 86 Jahre alt. In der Gruppe C reichte das Alter von 40 bis 75 Jahren. Das Durchschnittsalter der Patienten in der Gruppe B lag bei 60,0 $\pm$ 11,2 Jahren und in der Gruppe C bei 61,3 $\pm$ 1o,o Jahren.

Die statistische Auswertung ergab bei $0{,}3 < p < 0{,}4$ keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Altersverteilung in beiden Gruppen.

3.2. Geschlecht

In der Gruppe B wurden 23 Frauen und 23 Männer untersucht, in der Gruppe C 30 Frauen und 17 Männer.

Die beiden Gruppen sind in Bezug auf die Geschlechtsverteilung statistisch miteinander vergleichbar ($0{,}2 < p < 0{,}3$).

3.3. Größe, Gewicht

Die mittlere Größe der Patienten war in Gruppe B 166,3 $\pm$ 7,8 cm und in Gruppe C 164,3 $\pm$ 8,1 cm. Bei einem p-Wert von $0{,}2 < p < 0{,}3$ ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Das mittlere Gewicht der Patienten vor der Operation lag in Gruppe B bei 67,9 $\pm$ 12,7 kg, in Gruppe C bei 67,2 $\pm$ 12,5 kg. Auch hier unterscheiden sich die beiden Gruppen statistisch gesehen nicht ($0{,}6 < p < 0{,}7$).

3.4. Blutgruppe

Tabelle 1 zeigt die Aufschlüsselung der Patienten der Gruppen B und C nach deren Blutgruppenzugehörigkeit nach dem ABO Merkmal. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ergibt sich nicht.

Der einzige Patient der Gruppe B, bei dem eine postoperative TVT festgestellt wurde, gehörte der Blutgruppe B an.

Tabelle 1: Blutgruppenzugehörigkeit der Patienten der Gruppen B und C nach dem ABO Merkmal sind vergleichend dargestellt.

Blutgruppe (ABO)	Gruppe B	Gruppe C
	n	n
A	18	15
B	6	4
AB	3	2
0	19	26
n, gesamt	46	47

3.5. Risikofaktoren für die Entstehung einer postoperativen TVT

Bei jedem in die Studie aufgenommenen Patienten wurde eine genaue Anamnese mit der speziellen Frage nach Vorerkrankungen, von denen angenommen wird, daß sie für die Patienten ein erhöhtes Risiko für eine TVT Entstehung darstellen, erhoben.

Insbesondere wurde nach kardialen Störungen wie vorausgegangenem Herzinfarkt, kompensierte bzw. dekompensierte Herzinsuffizienz, nach vorausgegangener Thrombose oder Lungenembolie, nach Varicosis oder Ulcus cruris und Diabetes mellitus gefragt.

Zusätzlich wurde noch festgehalten, welche Patienten an malignen Tumoren erkrankt waren.

In der Tabelle 2 sind die Patienten der Gruppen B und C nach der Anzahl ihrer Risikofaktoren eingeteilt und gegenübergestellt.

Beim statistischen Vergleich ergaben sich weder bei der Gesamtanzahl der Risikofaktoren in den beiden Gruppen B und C, noch beim selektiven Vergleich der Patienten mit gleicher Anzahl an Risikofaktoren für die Gruppen B und C signifikante Unterschiede.

In der Tabelle 3 sind die einzelnen Risikofaktoren und deren Vorkommen bei Patienten der Gruppen B und C aufgeschlüsselt. Für keine der Risikofaktoren konnte nachgewiesen werden, daß er in einer Gruppe statistisch gehäuft aufgetreten wäre:

1. Herzinsuffizienz $0{,}95 < p < 0{,}975$
2. Varicosis, Ulcus cruris $0{,}7 < p < 0{,}8$
3. TVT, Lungenembolie $0{,}7 < p < 0{,}8$
4. Diabetes mellitus $0{,}5 < p < 0{,}6$
5. Malignom $0{,}3 < p < 0{,}4$

Tabelle 2: Zur TVT prädisponierende Risikofaktoren

Die 46 Patienten der Gruppe B und die 47 Patienten der Gruppe C sind gemäß ihrer individuellen Anzahl an bestehenden Risikofaktoren vergleichend gegenübergestellt. Die Gesamtrisikofaktorenanzahl der Patienten der Gruppen B und C sind angegeben.

n = Anzahl der Patienten.

Anzahl der Risikofaktoren	Gruppe B n	Gruppe C n
0	12	8
1	12	19
2	13	12
3	8	7
4	1	1
Gesamtanzahl an Risikofaktoren	66	68

Tabelle 3: Zur TVT prädisponierende Risikofaktoren

Bei den Patienten der Gruppen B unc C wurden anamnestisch bzw. durch klinische Untersuchung Risikofaktoren,wie unter B.7.2. beschrieben, festgehalten. Vergleichend für die Gruppen B und C ist dargestellt, wieviele Patienten welchen Risikofaktor aufwiesen. Die Gesamtrisikofaktorenanzahl der 46 Patienten der Gruppe B und der 47 Patienten der Gruppe C ist angegeben.

n = Anzahl der Patienten

Art des Risikofaktors	Gruppe B n	Gruppe C n
Herzinsuffizienz	18	18
Varicosis, Ulcus cruris	21	19
Frühere TVT, Lungenembolie	6	5
Diabetes mellitus	7	5
Malignom	14	21
Gesamtrisikofaktoren	66	68

3.6. Diagnosen, chirurgische Eingriffe

Die gestellten Diagnosen der Patienten der Gruppen B und C und die ausgeführten chirurgischen Eingriffe sind aus den Tabellen 4 und 5 ersichtlich.
Die Diagnosen wurden gruppiert nach der Lokalisation der Erkrankungen:

1. Magendarmtrakt,
2. Leber, Galle, Pankreas,
3. Bewegungsapparat,
4. Andere Lokalisationen.

Bei der statistischen Prüfung nach dieser Klassifikation ergab sich kein signifikanter Unterschied in den beiden Gruppen B und C.
Die ausgeführten chirurgischen Eingriffe wurden unterschieden nach Organgebieten:

1. Magen,
2. Darm,
3. Leber, Galle, Pankreas,
4. andere.

Auch bezüglich dieses Parameters sind die beiden Gruppen B und C statistisch vergleichbar.

Die mittlere Operationsdauer der Patienten der Gruppe B betrug $128,5 \pm 65,1$ min, die der Gruppe C $123,1 \pm 52,3$. Bei einem p-Wert von $0,6 < p < 0,7$ sind die beiden Gruppen auch in diesem Punkt vergleichbar.

Tabelle 4: Diagnosen

Anzahl und Art der bei den Patienten der Gruppen B und C gestellten Diagnosen sind vergleichend gegenübergestellt. Die Diagnosen wurden gruppiert nach der Lokalisation der Erkrankungen:

1. Magendarmtrakt,
2. Leber, Galle, Pankreas,
3. Bewegungsapparat,
4. Andere Lokalisationen

Die Gesamtanzahl für die se 4 Gruppen ist jeweils für die Gruppen B und C angegeben.

Diagnose der Patienten	Gruppe B n	Gruppe C n
Magendarmtrakt	24	21
Cardiacarcinom	1	3
Magencarcinom	5	5
Hiatushernie	1	1
Ulcus ventriculi	3	2
Ulcus duodeni	3	-
Coloncarcinom	1	1
Polyposis coli	1	-
Sigmacarcinom	1	5
Rectumcarcinom	2	2
Rectumadenom	2	-
Anus praeter Prolaps	1	-
Anus praeter Hernie	-	1
Anus praeter Rückverlagerung	3	-
Recto-vesico-vaginale Fistel	-	1
Leber, Galle, Pankreas	10	15
Choledochusstenose	-	1
Cholelithiasis	4	9
Papillenstenose	1	-
Leberzirrhose	2	-
Pankreascarcinom	1	2
Pankreasabszeß,-fistel,-zyste	2	2
Insulinom	-	1

Fortsetzung Tabelle 4

Diagnose der Patienten	Gruppe B n	Gruppe C n
Bewegungsapparat	6	6
Coxarthrose	3	2
Schenkelhalsbruch	-	2
Sprengung Acromioclaviculargelenk	1	-
Subcapitale Humerusfraktur	1	2
Pseudarthrose Clavicula	1	-
Andere	6	5
Leistenhernie	3	2
Schenkelhernie	-	1
Leistentumor	-	1
Skrotalfistel	1	-
Phaeochromocytom	1	-
Pleuraempyem	-	1

TXbelle 5: Ausgeführte Operationen

Anzahl und Art der bei den Patienten der Gruppen B und C ausgeführten Operationen sind für die Gruppen B und C vergleichend dargestellt.

Die ausgeführten Operationen sind unterschieden nach Organgebieten:

1. Magen,
2. Darm,
3. Galle, Leber, Pankreas,
4. andere.

Ausgeführte Operationen	Gruppe B	Gruppe C
	n	n
Magenoperationen	10	8
Billroth I	1	-
Billroth II	4	3
Selektive proximale Vagotomie	3	2
SPV + Cholecystektomie	1	-
Cardiaresektion	-	1
Fundoplikatio, SPV + Pyloroplastik	1	1
Magenstumpfresektion	-	1
Darmoperationen	11	9
Anus praeternaturalis	1	2
Anus praeter Rückverlagerung	3	-
Colektomie	1	-
Hemicolektomie	1	-
Sigmaresektion	1	5
Rectumexstirpation	3	1
Transanale Polypektomie	2	-

Fortsetzung Tabelle 5

Ausgeführte Operationen	Gruppe B	Gruppe C
Galle-, Leber-, Pankreasoperationen	9	15
Cholecystektomie	4	8
Cholecystektomie, Choledochusrevision	1	1
Biliodigestive Anastomose	1	1
Portocavaler Shunt, Cholecystektomie	1	-
Transduodenale Papillotomie	1	-
Pankreasteilresektion, Splenektomie	1	4
Drainage einer Pankreasnekrose	-	1
Andere Operationen	16	15
Materialwechsel	-	1
Fascienverschluß bei Anus p. Hernie	-	1
Laparotomie	3	5
Humeruskopfentfernung	1	2
Totale Hüftendoprothese	3	3
Herniotomie	3	3
Zuggurtung	1	-
Adrenalektomie	1	-
Osteosynthese Clavicula	1	-
Portocavaler Shunt	1	-
Retroperitonealtumorexstirpation	1	-
Fistelverschluß	1	-

3.7. Anästhesieverfahren, Anästhesiedauer

Am Abend vor dem Operationstag erhielten die Patienten 5 bis 10 mg Diazepam (Valium, Roche) oder 5 mg Nitrazepam (Mogadan, Roche) nach Anordnung des Anästhesisten, der für die jeweiligen Patienten verantwortlich war.

Am Operationstag wurden die Patienten etwa eine Stunde vor Operationsbeginn mit 0,5 bis 2,0 mg Atropin (Atropinsulfat, Delta-Pharma) und 2,5 mg Droperidol + 0,05 mg Fentanyl (Thalamonal, Jansen) prämediziert. Die Dosierung dieser Medikamente erfolgte nach dem Körpergewicht der Patienten. Patienten mit Herzinsuffizienz oder Bronchialasthma erhielten als Prämedikation bis zu 25 mg Promethazin (Atosil, Bayer) und bis zu 100 mg Pethidin (Dolantin, Hoechst) um die atemdepressorische Wirkung des Fentanyls zu vermeiden.

Bei der Intubationsnarkose wurde die Narkose mit 100 bis 375 mg Thiopental-Natrium (Trapanal, Byk Gulden) eingeleitet. Die Dosierung erfolgte nach Bedarf, bis der Patient schlief und der Lidreflex erloschen war. Zur Intubation wurden etwa 0,1 mg/kg Körpergewicht Succinylcholin (Lysthenon, Hormon Chemie) als Kurzzeitrelaxans intravenös injiziert. Die Langzeitrelaxation erfolgte mit 0,1 mg/kg Körpergewicht Pancuroniumbromid (Pancuronium Organon, Organon Technicka). Die Einhaltung und Aufrechterhaltung der Intubationsnarkose erfolgte zusätzlich mit einem O_2/NO_2 Gemisch von 1,5:3,0 oder 2:4 und 0,5 bis 2,0 Vol% Halothan (Fluothan, ICI-Pharma).

Die Spinalanästhesie wurde ebenfalls in typischer Weise durchgeführt. Dabei wurde 4%-iges Mepivacain "hyperbar" (Meaverin, ICN) unter

Zusatz von Prenylevrin (Neosynevine, Winthrop) subarachnoidal injiziert.

Die bei den Patienten der Gruppen B und C durchgeführten Anästhesieverfahren sind zusammenfassend in Tabelle 6 dargestellt.

Die mittlere Anästhesiedauer bei den Patienten mit Intubationsnarkose betrug in Gruppe B 158,3 $\pm$ 66,9 min, in Gruppe C 154,8 $\pm$ 56,7 min. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ergab sich weder für das Anästhesieverfahren, noch für die Anästhesiedauer ($0{,}6 < p < 0{,}7$).

Tabelle 6: Anästhesieverfahren

Die für die einzelnen Patienten gewählten Anästhesieverfahren sind für die Gruppen B und C vergleichend dargestellt.

n = Anzahl der Patienten

Anästhesieform	Gruppe B	Gruppe C
	n	n
Intubationsnarkose	43	45
Spinalanästhesie	3	2
n, gesamt	46	47

3.8. Blutverluste

Die Messung des intraoperativen und postoperativen Blutverlustes bereitet methodische Schwierigkeiten, die zurückzuführen sind auf

1. unterschiedliche Operationstechnik der einzelnen Chirurgen und eventuell aufgetretene intraoperative Blutungskomplikationen,
2. die zur exakten Volumenbestimmung des intraoperativ abgesaugten Blutes nur unzureichende Skalierung des Auffangbehälters,
3. nicht meßbare Blutverluste in Operationstücher, Tupfer etc.,
4. ungenaue Meßbarkeit des Blutvolumens in den Auffangbeuteln der Redondrainagen.

Für die vorliegende Studie wurde der intraoperative Blutverlust den Journalen der behandelnden Anästhesisten entnommen.
Bei 31 Patienten der Gruppe B und bei 43 Patienten der Gruppe C wurde die Operationswunde intraoperativ mit einer Redondrainage versorgt. Die Auffangbeutel wurden täglich gewechselt, ausgeleert und die Menge in ml in das Krankenblatt des Patienten eingetragen. Die Gesamtredonmengen der einzelnen Patienten wurden für die Gruppen B und C addiert, gemittelt und statistisch miteinander verglichen. Weder für den intraoperativen, noch für den postoperativen Blutverlust ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen B und C. Wegen der großen Streubreite der Einzelwerte der Redonmengen wurden die Patienten noch in Gruppen mit Blutverlusten < 500 ml und > 500 ml eingeteilt. Beim statistischen Vergleich dieser Untergruppen konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe B und C fest-

gestellt werden.

Die Tabelle 7 faßt die Werte für die Blutverluste noch einmal zusammen.

Tabelle 7: Intraoperative und postoperative Blutverluste

Mittelwerte ± Standardabweichung wie auf Seite 41 beschrieben bestimmt.

n = Anzahl der Patienten

Blutverlust (ml)	Gruppe B	Gruppe C	p-Wert
intraop Blutverlust (ml)	605 ± 626 n = 46	694 ± 868 n = 47	$0,8 < p < 0,9$
postop Blutverlust (ml)	1122 ± 1240 n = 31	1035 ± 1334 n = 40	$0,5 < p < 0,6$
postop Blutverlust (ml) < 500 ml	213 ± 131 n = 14	225 ± 118 n = 18	$0,7 < p < 0,8$
postop Blutverlust (ml) > 500 ml	1872 ± 1249 n = 17	1746 ± 1491 n = 22	$0,3 < p < 0,4$

Als weiteres Kriterium für den Vergleich des intraoperativen Blutverlustes der Patienten der beiden Gruppen B und C wurden der prae- und postoperative Haematokritwert und die prae- und postoperative Haemoglobinkonzentration festgehalten. Die Werte wurden den Wachbögen der Patienten entnommen, die Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung für die Gruppen B und C ermittelt.
Tabelle 8 gibt diese Werte vergleichend für die Gruppen B und C wieder.
Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen B und C.

Tabelle 8: Prae- und postoperative Hämoglobinkonzentration und Hämatokrit

Die prae- und postoperative Hämoglobinkonzentration in g% und der prae- und postoperative Hämatokrit in % wurden den Wachbögen der Patienten entnommen.

Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung sind vergleichend für die Gruppen B und C dargestellt. Sie statistischen Grenzen sind angegeben.

	Gruppe B	Gruppe C	p-Wert
Haemoglobin praeop (g%)	$13,5 \pm 1,6$	$13,2 \pm 1,8$	$0,5 < p < 0,6$
Haemoglobin postop (g%)	$12,1 \pm 1,7$	$11,6 \pm 1,7$	$0,1 < p < 0,2$
Haematokrit praeop (%)	$40,1 \pm 4,6$	$39,6 \pm 4,6$	$0,5 < p < 0,6$
Haematokrit postop (%)	$36,5 \pm 5,1$	$35,8 \pm 4,7$	$0,6 < p < 0,7$

3.9. Bluttransfusionen

10 Patienten der Gruppe B und 13 Patienten der Gruppe C mußte intraoperativ Vollblut transfundiert werden. Die 23 Patienten erhielten zwischen 500 ml und 4500 ml Vollblut transfundiert. Der Mittelwert des intraop verabreichten Vollblutes beträgt in Gruppe B 1600 ± 943 ml, in Gruppe C 1557 ± 1010 ml.
Bei der statistischen Prüfung ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen B und C.

Im postoperativen Beobachtungszeitraum mußten insgesamt bei 41 Patienten Vollbluttransfusionen vorgenommen werden, bei 23 Patienten der Gruppe B und bei 18 Patienten der Gruppe C. Bei den einzelnen Patienten wurden innerhalb der ersten 7 postoperativen Tage zwischen 500 und 6800 ml transfundiert. Der Mittelwert für die 23 Patienten der Gruppe B lag bei 1839 ± 1409 ml, für die Patienten der Gruppe C bei 1486 ± 1409 ml.
Die statistische Prüfung ergab keinen signifikanten Unterschied bezüglich dieses Parameters.

3.10. Hämatome

Die Patienten beider Gruppen wurden täglich klinisch untersucht mit der speziellen Suche nach Hämatomen, insbesondere im Operationsgebiet und an Einstichstellen von intravenösen und subcutanen Injektionen.

Als Nebenwirkungen der meisten Formen der Thromboseprophylaxe werden am häufigsten neben schweren Blutungskomplikationen Wundhämatome und Hämatome an Injektionsstellen beschrieben (134, 135, 136). Von den Blutungskomplikationen wurde bereits im Punkt 3.9. berichtet. Wundhämatome konnten in der Gruppe B bei 3 Patienten und in der Gruppe C bei 4 Patienten beobachtet werden. Diese Hämatome hatten alle einen Durchmesser von mindestens 10 cm.

An den intravenösen Punktionsstellen fanden sich bei 10 Patienten der Gruppe B und bei 16 Patienten der Gruppe C Hämatome. Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen B und C. Dieser Parameter ist jedoch gering zu bewerten, da Hämatome im Bereich von Injektionsstellen sehr abhängig sind von der Injektionstechnik und von der anschließenden Kompression.

An den subcutanen Einstichstellen, wo SP 54 injiziert wurde, fanden sich bei 9 Patienten der Gruppe B und bei 12 Patienten der Gruppe C Hämatome unterschiedlicher Größe. Der Durchmesser der Hämatome wurde in cm gemessen. Es erfolgte eine Einteilung in Hämatome $< 0,5$ cm, zwischen 0,5 und 2,0 cm und $> 2,0$ cm. Auch hierbei konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen B und C festgestellt werden.

Die Tabelle 9 gibt in einer Übersicht die gefundenen Hämatome wieder.

Tabelle 9: Hämatombildung

Zusammengestellt ist die Anzahl der Patienten bei denen Wundhämatome, Hämatome an subcutanen und i.v. Einstichstellen gefunden wurden. Die Hämatome an subcutanen Einstichstellen sind nach deren Durchmesser aufgeschlüsselt.

Hämatomart	Gruppe B n	Gruppe C n	p-Wert
Operationswunde	3	4	$0,6 < p < 0,7$
i.v. Einstichstelle	10	16	$0,3 < p < 0,4$
s.c. Einstichstelle	9	12	$0,3 < p < 0,4$
davon			
$< 0,5$ cm	5	5	
0,5-2,0 cm	-	3	
$> 2,0$ cm	4	4	

3.11. Volumensubstitution und Medikamente

Im Rahmen der prae-, intra- und postoperativen Infusionstherapie erhielten die Patienten kolloidale und kristalloide Infusionslösungen neben den bereits unter 3.9. aufgeführten Vollbluttransfusionen.

Im Rahmen der kolloidalen Volumentherapie wurde 5% bzw. 20% Humanalbumin (5 g/100 ml bzw. 20 g/100 ml Humanalbumin in physiologischer Kochsalzlösung) verabreicht.

Es wurden außerdem folgende kristalloide Infusionslösungen verwendet:

Aminofusin 10 % KH-frei (Pfrimmer, Erlangen)
Aminosteril KE 800 (Fresenius, Bad Homburg)
Glukose 5,7 % bzw. 10 % (Apotheke, Universität München)
Kochsalzlösung 0,9 % (Fresenius, Bad Homburg)
Laevulose 5% bzw. 10 % (Apotheke, Universität München)
Mannit Lösung 10 % (Boerringer, Mannheim)
Ringerlactat (Apotheke, Universität München)
Ringerlösung (Apotheke, Universität München)
Sorbitlösung 5 % (Apotheke, Universität München)
Triofusin E 1000 (Pfrimmer, Erlangen)
Triofusin LC (Pfrimmer, Erlangen).

Alle im Verlauf der Studie applizierten Medikamente wurden täglich für jeden einzelnen Patienten registriert. Es wurde sorgfältig darauf geachtet, daß Medikamente, die zu unerwünschten Überschneidungen mit dem Thromboseprophylaktikum geführt hätten, nicht verordnet wurden. Konnte dies nicht vermieden werden, so wurden die betroffenen Patienten aus der Studie ausgeschlossen.
Die verabreichten Medikamente wurden entsprechend der Klassifikation der Roten Liste (163) folgenden Pharmakagruppen zugeordnet:

04 - Analeptika
05 - Analgetika, Antirheumatika
10 - Antibiotika
11 - Antidiabetika
16 - Antihypertonika
22 - Antiphlogistika
23 - Antitussiva
27 - Bronchospasmolytika
29 - Cholinergika
30 - Kortikoide
35 - Diuretika
48 - Hypnotika, Sedativa
52 - Kardiaka
54 - Koronarmittel
58 - Lokalanästhetika
76 - Spasmolytika
83 - Vitamine

Eine Präponderanz einiger Medikamente oder Medikamentenkombinationen in einer der beiden Vergleichsgruppen wurde bei der Detailanalyse der Gesamtmedikation während des Beobachtungszeitraumes nicht festgestellt.

4. Thromboseinzidenz

Die Thromboseinzidenz betrug in

Gruppe B 1 / 46

Gruppe C 0 / 47

Bei nur einem von insgesamt 93 mit SP 54 behandelten Patienten konnte mit dem Jodfibrinogentest eine TVT festgestellt werden, die dann durch Phlebographie und Thrombektomie verifiziert wurde.

Patient Nr. 155 V.A. männl., 50 Jahre alt:

Der Patient wurde in die Klinik wegen eines stenosierenden Cardiakarzinoms aufgenommen. Geplant war ein abdominothorakaler Eingriff mit Magenhochzug. Bei der Laparotomie stellte sich heraus, daß der Tumor breitflächig mit dem Retroperitoneum verbacken und bis in die Aorta infiltrierend vorgewachsen war. Eine Tumorresektion war daher aus technischen Gründen nicht möglich. So wurde über eine Gastrotomie ein Celestintubus eingeführt.

Der Patient, der über seine Erkrankung voll aufgeklärt war, entwickelte postoperativ eine stark depressive Verstimmung und war kaum mehr zu mobilisieren. Am zweiten postoperativen Tag war erstmals eine leichte Radioaktivitätserhöhung in der linken Kniekehle zu messen, die am folgenden Tag zunahm und sich am 4. und 5. postoperativen Tag auf den Unterschenkel ausdehnte. Am 6. postoperativen Tag war auch eine Radiofibrinogenerhöhung über die Leiste zu messen.

Es muß ausdrücklich betont werden, daß der Patient zu keinem Zeitpunkt während dieser Phase klinische Anzeichen einer TVT wie Spontan- oder Druckschmerz, Spannungsschmerz durch Dorsalflexion des Fußes bei gestrecktem Knie, Umfangsdifferenzen der Waden an identischen Stellen, oder Rötung bzw. Zyanose der betroffenen Extremität hatte.

Der Patient wurde am 6. postoperativen Tag phlebographiert und es wurde dabei eine tiefe Femoralvenenthrombose festgestellt. Die Therapie wurde sofort mit Heparin 800 IE / Stunde per Perfusor eingeleitet und noch in der gleichen Nacht wurde eine Thrombektomie durchgeführt. Histologisch handelte es sich dabei um einen frischen, gemischten Thromboembolus von 12 cm Länge. Postoperativ wurde der Patient weiterhin mit Heparin 800 IE / Std per Perfusor behandelt.

Zusätzlich wurde der Patient ab dem 3. postoperativen Tag nach der Thrombektomie mit Phenprocoumon 3 mg (Markumar, Roche) behandelt:

3. postoperativer Tag 12 mg Phenprocoumon
4. postoperativer Tag 9 mg Phenprocoumon
5. postoperativer Tag 6 mg Phenprocoumon
6. postoperativer Tag 3 mg Phenprocoumon
ab dem 7. postoperativen Tag 1,5 mg Phenprocoumon

Die Heparintherapie wurde am 8. postoperativen Tag abgesetzt. Mit der Dosierung von 1,5 mg Phenprocoumon wurde der Patient 20 Tage nach der Thrombektomie ohne weitere Komplikationen in sein Heimatkrankenhaus verlegt.

5. Faktor Xa-Inhibitor Aktivität

5.1 Gesamtaktivität und spezifische Aktivität von Faktor Xa-I im Plasma der Patienten der Gruppen B und C über den Beobachtungszeitraum.

Die Faktor Xa-I Aktivität wurde sowohl mit dem Comprehensive Test als Gesamtaktivität als auch mit dem Specific Test als spezifische Aktivität mit dem Phadecode Xa-I Assay bestimmt.
Die präoperativ gemessene Faktor Xa-I Aktivität eines jeden Patienten wurde als Ausgangswert auf 100 % festgelegt. Alle folgenden Meßwerte wurden auf diesen Referenzwert bezogen und in Prozent der Ausgangswerte ausgedrückt. Diese Werte sind für beide Gruppen aus der Tabelle 10 ersichtlich.
Die Gesamtaktivität steigt nach der ersten SP 54 Injektion in beiden Gruppen statistisch hochsignifikant an, wobei der Anstieg in der Gruppe C nach der intravenösen Injektion etwas ausgeprägter ist. Dies ließ sich jedoch statistisch nicht belegen.
Die Gesamtaktivität fällt vom 1. postoperativen Tag bis zum 5. postoperativen Tag gegenüber diesem hochsignifikanten Anstieg am Operationstag wieder etwas ab, bleibt aber in beiden Gruppen signifikant über der Ausgangsaktivität von 100 %. In B und C steigt die Gesamtaktivität am 6. und 7. postoperativen Tag wieder in Nähe des Wertes der Probe vom Operationstag. Die beiden Verlaufskurven für die Faktor Xa-I Aktivität der Gruppen B und C sind durchaus vergleichbar.

Tabelle 10: Verhalten der Faktor Xa-I Gesamtaktivität und spezifischen Aktivität im Plasma in % des Ausgangswertes bei den Patienten der Gruppen B und C

Die Gesamtaktivität und Spezifische Aktivität von Faktor Xa-I wurde wie unter B. 6. beschrieben bestimmt.
Der erste Wert wurde jeweils als Ausgangswert mit 100 % festgelegt. Alle folgenden Werte wurden dazu in Relation gesetzt.
Mittelwerte ± SEM der Gesamtaktivität und der spezifischen Aktivität sind für die Proben an den jeweiligen Tagen für die Gruppen B und C angegeben.

Proben am	Gruppe B n = 45		Gruppe C n = 47	
	C-Test	S-Test	C-Test	S-Test
präop Tag= Ausgangswert (%)	100	100	100	100
OP-Tag	176,9± 9,2	102,7±2,8	189,6±16,7	85,1±4,8
1.pop Tag	153,2±22,6	95,9±3,1	152,5±22,7	87,7±4,2
2.pop Tag	159,7±20,8	91,1±3,9	129,8±10,5	88,8±4,0
3.pop Tag	144,3±7,5	96,1±4,1	134,4± 9,6	83,0±3,6
4.pop Tag	149,6±9,7	99,6±4,4	159,8±15,1	93,0±2,4
5.pop Tag	158,7±11,9	98,6±3,9	146,7± 9,7	94,5±3,7
6.pop Tag	171,7±14,3	99,5±3,6	193,4±36,2	95,1±4,8
7.pop Tag	179,5±14,1	95,1±4,3	161,2±14,2	95,4±4,3

Die spezifische Aktivität steigt weder in der Gruppe B noch in der Gruppe C nach der Injektion von SP 54 an. Es kommt sogar zu einem leichten Abfall der spezifischen Aktivität gegenüber dem Ausgangswert, wobei der Abfall in der Gruppe C sogar noch etwas größer ist, was sich jedoch statistisch nicht sichern ließ.
Auch die Verlaufskurven der spezifischen Aktivität der Patienten der Gruppen B und C sind vergleichbar.

5.2. Aktivität von Faktor Xa-I in Abhängigkeit von der individuellen Ausgangsaktivität von Faktor Xa-I im Plasma.

Die präoperativ gemessene Gesamtaktivität und die spezifische Aktivität von Faktor Xa-I wurde auf die Gesamtaktivität bzw. die spezifische Aktivität von Faktor Xa-I im Plasma gesunder Vergleichspersonen bezogen und in Prozent dieser " Normalaktivitäten " ausgedrückt. Aufgrund dieser Einteilung konnten drei Patientengruppen unterschieden werden:

1. Patienten mit einer Faktor Xa-I Ausgangsaktivität unter 75% (Patientengruppe < 75).
2. Patienten mit einer Faktor Xa-I Ausgangsaktivität zwischen 75% und 100% (Patientengruppe 75 - 100).
3. Patienten mit einer Faktor Xa-I Ausgangsaktivität über 100% (Patientengruppe > 100).

Mittels dieser Einteilung der Patienten sollte versucht werden, folgende Fragen zu beantworten:

1. Besteht ein erhöhtes Risiko für Patienten mit erniedrigten oder erhöhten Faktor Xa-I Ausgangswerten?
2. Bestehen Unterschiede in der Faktor Xa-I Aktivität im Verlauf der postoperativen Phase bei Patienten, bei denen sich im Vergleich zu gesunden " Normalpersonen " eine erniedrigte bzw. erhöhte Ausgangsaktivität von Faktor Xa-I nachweisen läßt?

Abb. 1: Aufteilung der Patienten der Gruppen B und C in die drei Patientengruppen <75, 75-100, >100, schematisch dargestellt.

Die präoperative Gesamtaktivität von Faktor Xa-I wurde, wie unter B.6. beschrieben, im Comprehensive Test für die Patienten der Gruppen B und C ermittelt und auf die Faktor Xa-I Aktivität gesunder Vergleichspersonen bezogen, welche als 100% Xa-I Aktivität gesetzt wurde.

Daraus ergaben sich drei Patientengruppen mit einer Ausgangsaktivität unter 75%, zwischen 75% und 100% und über 100%.

Die Patienten der Gruppen B und C sind bezüglich ihrer Gesamtausgangsaktivität den Patientengruppen zugeordnet. n steht für die Anzahl der Patienten, die sich in den jeweiligen Patientengruppen befinden. Der einzige Thrombosepatient ist seiner Patientengruppe zugeordnet.

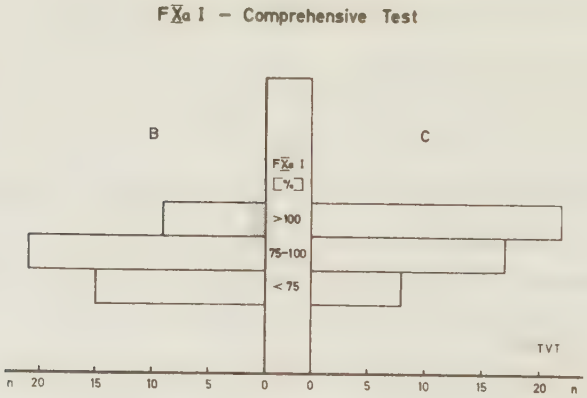
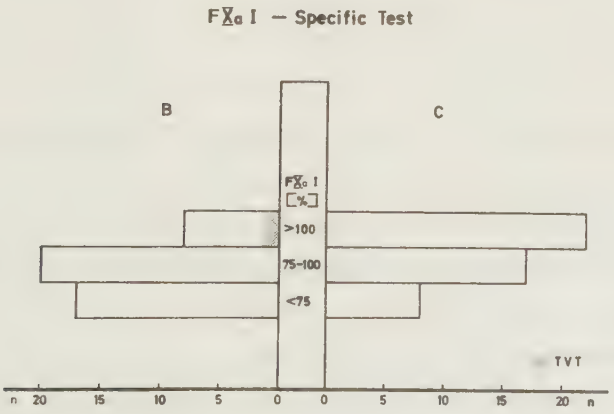


Abb. 2: Aufteilung der Patienten der Gruppen B und C in die drei Patientengruppen <75, 75-100, >100, schematisch dargestellt.

Die präoperative spezifische Aktivität von Faktor Xa-I wurde, wie unter B.6. beschrieben, im Specific Test für die Patienten der Gruppen B und C ermittelt und auf die Faktor Xa-I Aktivität gesunder Vergleichspersonen, welche als 100% Xa-I Aktivität gesetzt wurde, bezogen.

Daraus ergaben sich drei Patientengruppen mit einer Ausgangsaktivität unter 75%, zwischen 75% und 100% und über 100%. Die Patienten der Gruppen B und C sind bezüglich ihrer spezifischen Ausgangsaktivität den Patientengruppen zugeordnet.n steht für die Anzahl der Patienten, die sich in den jeweiligen Patientengruppen befinden. Der einzige Thrombosepatient ist seiner Patientengruppe zugeordnet.



In den Abbildungen 1 und 2 sind die Patienten der Gruppen B und C aufgrund ihrer Ausgangsgesamtaktivität bzw. ihrer spezifischen Ausgangsaktivität den Patientengruppen < 75, 75-100 und > 100 zugeordnet. Aufgrund der im Comprehensive Test ermittelten Werte für die Gesamtaktivität von Faktor Xa-Inhibitor im präoperativen Plasma konnten von den Patienten der Gruppen B bzw.C zugeordnet werden:

33% bzw. 17% zu Patientengruppe < 75
47% bzw. 35% zu Patientengruppe 75-100
20% bzw. 48% zu Patientengruppe >100

Nach den im Specific Test ermittelten Werte für die spezifischen Aktivität von Faktor Xa-Inhibitor ergab sich für die Gruppen B bzw. C folgende Zuordnung:

38% bzw. 17% zu Patientengruppe < 75
44% bzw. 35% zu Patientengruppe 75-100
18% bzw. 48% zu Patientengruppe >100

Aus den Abbildungen 1 und 2 ist zu erkennen, daß sich sowohl bezüglich der Gesamtausgangsaktivität als auch bezüglich der spezifischen Ausgangsaktivität Patienten der Gruppe B vermehrt in der Patientengruppe < 75 befinden, während Patienten der Gruppe C vermehrt der Patientengruppe > 100 angehören.
Bei der statistischen Prüfung zeigt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied bezüglich der Zuordnung der Patienten der Gruppen B und C

zu den Patientengruppen, sowohl bezüglich der Gesamtausgangsaktivität als auch bezüglich der spezifischen Ausgangsaktivität ($0,01 < p < 0,025$ bzw. $0,005 < p < 0,01$).

Der einzige Thrombosepatient gehörte der Gruppe B und der Patientengruppe >100 an, sowohl bezüglich der Gesamtaktivität als auch bezüglich der spezifischen Aktivität. Da nur eine Thrombose bei den Patienten der Gruppen B und C aufgetreten war, läßt sich bezüglich einer gesteigerten Thromboseneigung in Abhängigkeit von der Ausgangsaktivität von Faktor Xa-I keine Aussage machen.

Im weiteren wurde der Verlauf der Faktor Xa-I Aktivität in der postoperativen Phase bei den Patientengruppen <75, 75-100, >100 untersucht. Die präoperativ gemessene Aktivität im Plasma jedes einzelnen Patienten wurde als Basiswert mit 100 % festgelegt. Alle folgenden Meßwerte wurden auf diesen Referenzwert bezogen und in Prozent des Referenzwertes ausgedrückt. Dies wurde sowohl für die Gesamtaktivität als auch für die spezifische Aktivität durchgeführt.

Abbildung 3 zeigt den postoperativen Verlauf der Gesamtaktivität von Faktor Xa-I der Gruppe B für die einzelnen Patientengruppen im Vergleich zum Gesamtkollektiv (Werte der Faktor Xa-I Aktivität der Tabelle 10 entnommen).

Ein Abfall der Gesamtaktivität unter den Ausgangswert ist im gesamten postoperativen Verlauf bei keinem der Kollektive zu vermerken. Auffallend erscheint, daß sich die Verlaufskurve der Patientengruppe 75 - 100 in etwa mit der des Gesamtkollektivs deckt, während die Werte der Patientengruppe <75 um 30 % bis 50 % über und die Werte der Patientengruppe >100 um 50 %

unter den entsprechenden Werten des Gesamtkollektivs bleiben.
Abbildung 6 beinhaltet die graphische Darstellung des postoperativen Verlaufs der Gesamtaktivität von Faktor Xa-I der Gruppe C für die einzelnen Patientengruppen im Vergleich zur Verlaufskurve des Gesamtkollektivs (Werte der Tabelle 10 entnommen).
Es zeigt sich für die Faktor Xa-I Aktivität der Patienten der Gruppe C ein ähnlicher Verlauf über den Beobachtungszeitraum wie oben für die Gruppe B beschrieben. Der einzige wesentliche Unterschied besteht in einer wesentlich größeren Xa-I Aktivitätszunahme bei den Patienten der Gruppe C als bei den Patienten der Gruppe B am Operationstag, vor allem bei der Patientengruppe < 75. Dies scheint auf die intraoperative, intravenöse Injektion von SP 54 bei den Patienten der Gruppe C im Gegensatz zur präoperativen subcutanen Injektion bei Patienten der Gruppe B zurückzuführen zu sein.

Abbildung 3: Gesamtaktivitäten von Faktor Xa-I im postoperativen Verlauf für die Patientengruppen <75, 75 - 100, >100 im Vergleich zum Gesamtkollektiv der Gruppe B.

Die Patientengruppen <75, 75 - 100 und >100 wurden wie unter Abbildung 1 beschrieben ermittelt. Die präoperativ gemessene Gesamtaktivität von Faktor Xa-I wurde als Ausgangsaktivität mit 100 % festgelegt. Alle übrigen Meßwerte sind in % dieses Ausgangswertes angegeben. Alle Werte sind Mittelwerte des jeweiligen Kollektivs, für das Gesamtkollektiv sind Mittelwerte ± SEM schraffiert eingezeichnet.

K: Kontrollwert = Ausgangswert

OP: Erste Blutentnahme intraoperativ 2 Stunden nach subcutaner SP 54 Injektion

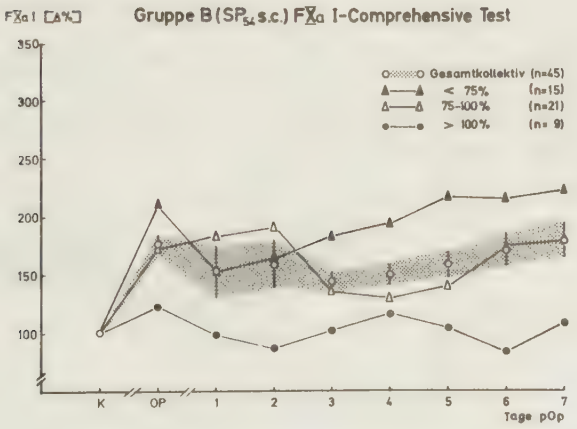


Abbildung 4: Gesamtaktivitäten von Faktor Xa-I im postoperativen Verlauf für die Patientengruppen < 75, 75 - 100, > 100 im Vergleich zum Gesamtkollektiv der Gruppe C

Die Patientengruppen < 75, 75 - 100, > 100 wurden wie unter Abbildung 1 beschrieben ermittelt. Die präoperativ gemessene Gesamtaktivität von Faktor Xa-I wurde als Ausgangswert mit 100 % festgelegt. Alle übrigen Meßwerte sind in % dieses Ausgangswertes angegeben. Alle Werte sind Mittelwerte des jeweiligen Kollektivs, für das Gesamtkollektiv sind Mittelwert ± SEM schraffiert eingezeichnet.

K: Kontrollwert = Ausgangswert

OP: Erste Blutentnahme intraoperativ 1 Stunde nach intravenöser SP 54 Injektion.

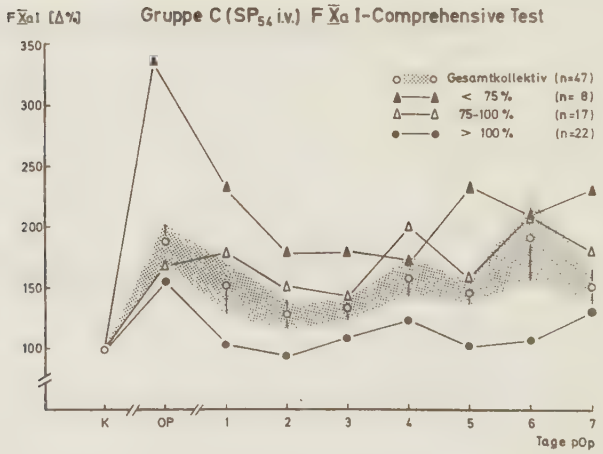


Abbildung 5 zeigt den postoperativen Verlauf der spezifischen Aktivität von Faktor Xa-I der Patienten der Gruppe B für die einzelnen Patientengruppen im Vergleich zum Gesamtkollektiv der Gruppe B (die Werte der spezifischen Faktor Xa-I Aktivitäten sind der Tabelle 10 entnommen).

Die Faktor Xa-I Aktivität der Patientengruppe 75 - 100 ändert sich ähnlich dem Gesamtkollektiv über den gesamten Boebachtungszeitraum kaum. Die Xa-I Werte der Patienten der Patientengruppe < 75 finden sich 10 % über entsprechenden Werten des Gesamtkollektivs, während die Xa-I Werte der Patienten der Patientengruppe >100 um 10 % unter denen der entsprechenden Werte des Gesamtkollektivs bleiben.
Abbildung 6 gibt den postoperativen Verlauf der spezifischen Faktor Xa-I Aktivität der Gruppe C für die einzelnen Patientengruppen im Vergleich zum Gesamtkollektiv wieder (die Werte der spezifischen Faktor Xa-I Aktivität sind der Tabelle 10 entnommen).

Die spezifische Faktor Xa-I Aktivität verhält sich bei den Patienten der Gruppe C ähnlich wie bei den Patienten der Gruppe B und oben beschrieben. Insgesamt liegen jedoch alle Werte der spezifischen Faktor Xa-I Aktivität der Gruppe C um ungefähr 5 % niedriger als die entsprechenden Werte der Patienten der Gruppe B.

Abbildung 5: Spezifische Aktivität von Faktor Xa-I im postoperativen Verlauf für die Patientengruppen <75, 75 - 100, >100 im Vergleich zum Gesamtkollektiv der Gruppe B

Die Patientengruppen <75, 75 - 100, >100 wurden wie unter Abbildung 2 beschrieben ermittelt. Die präoperativ gemessene spezifische Aktivität von Faktor Xa-I wurde als Ausgangswert mit 100 % festgelegt. Alle übrigen Meßwerte sind in % dieses Ausgangswertes angegeben. Alle Werte sind Mittelwerte des jeweiligen Kollektivs, für das Gesamtkollektiv sind Mittelwert ± SEM schraffiert eingezeichnet.

K: Kontrollwert = Ausgangswert

OP: Erste Blutentnahme intraoperativ 2 Stunden nach subcutaner SP 54 Injektion.

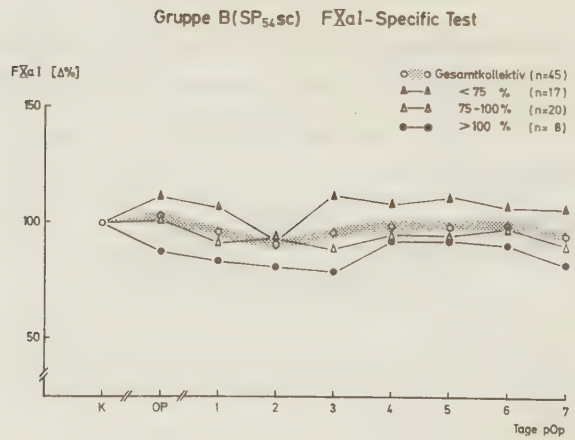
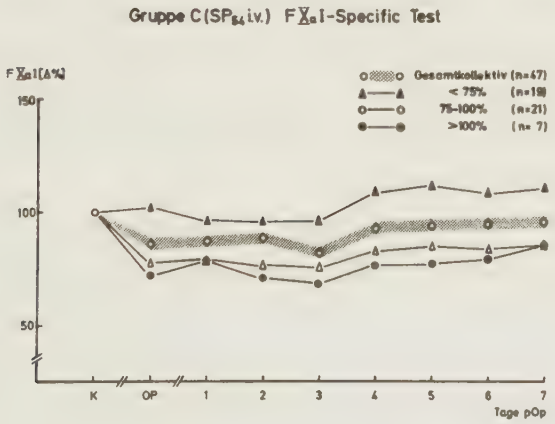


Abbildung 6: Spezifische Aktivität von Faktor Xa-I im postoperativen Verlauf für die Patientengruppen < 75, 75 - 100, > 100 im Vergleich zum Gesamtkollektiv der Gruppe C

Die Patientengruppen wurden wie unter Abbildung 2 beschrieben ermittelt. Die präoperativ gemessene spezifische Aktivität von Faktor Xa-I wurde als Ausgangswert mit 100 % festgelegt. Alle übrigen Meßwerte sind in % dieses Ausgangswertes angegeben. Alle Werte sind Mittelwerte des jeweiligen Kollektivs, für das Gesamtkollektiv sind Mittelwert ± SEM schraffiert eingezeichnet.

K: Kontrollwert = Ausgangswert

OP: Erste Blutentnahme intraoperativ 1 Stunde nach intravenöser Injektion von SP 54.



5.3. Faktor Xa-I Aktivität des Thrombosepatienten

Die Faktor Xa-I Aktivität des einzigen Thrombosepatienten der Gruppe B, V.A. Nr. 155, wurde in ihrem Verlauf mit der Aktivität des Gesamtkollektivs der Gruppe B und mit der Aktivität der Patientengruppe, der dieser Patient gemäß seinem Faktor Xa-I Ausgangswert angehörte, verglichen.

Die Gesamtaktivität des Thrombosepatienten steigt, wie auf Abbildung 7 zu sehen, nach der ersten subcutanen Injektion ähnlich der Aktivität des Gesamtkollektivs der Gruppe B an, fällt aber dann erheblich unter den Ausgangswert ab und bleibt insgesamt 11 Tage deutlich unter den entsprechenden Werten des Gesamtkollektivs. In diesem Zeitraum ist die Faktor Xa-I Aktivität des Thrombosepatienten um 100 % niedriger als die Aktivität des Gesamtkollektivs und um 50 % niedriger als die Aktivität der Patientengruppe > 100, der er gemäß seiner Ausgangsaktivität angehörte. Auch die am 6. postoperativen Tag einsetzende Heparintherapie, wie unter C.4. beschrieben, führte zu keiner Steigerung der Xa-I Gesamtaktivität. Erst am 12. postoperativen Tag kam es zu einem Anstieg der Faktor Xa-I Gesamtaktivität über den Ausgangswert. Seit dem 8. postoperativen Tag wurde, wie unter C.4. beschrieben, zusätzlich mit Phenprocoumon therapiert.
Auch die spezifische Faktor Xa-I Aktivität fällt am ersten postoperativen Tag bei dem Thrombosepatienten deutlich unter den Ausgangswert ab. Wie aus Abbildung 8 zu ersehen ist, bleibt die spezifische Aktivität von Faktor Xa-I des Thrombosepatienten vom ersten postoperativen Tag deutlich unter entsprechenden Werten der Aktivität des Gesamtkollektivs

der Gruppe B und der Patientengruppe >100, der er gemäß seiner spezifischen Faktor Xa-I Ausgangsaktivität angehörte. Auch die spezifische Faktor Xa-I Aktivität steigt vom 12 postoperativen Tag an wieder langsam an.

Abbildung 7: Gesamtaktivität von Faktor Xa-I des Patienten Nr. 155, Gruppe B, TVT, im postoperativen Verlauf im Vergleich mit der Gesamtaktivität des Gesamtkollektivs der Gruppe B und der Patientengruppe >100

Die Patientengruppe >100 wurde wie unter Abbildung 1 beschrieben ermittelt. Die präoperativ gemessene Gesamtaktivität von Faktor Xa-I wurde als Ausgangswert mit 100 % festgelegt. Alle übrigen Meßwerte sind in % dieses Ausgangswertes angegeben. Die Werte des Gesamtkollektives und der Patientengruppe >100 sind Mittelwerte, für das Gesamtkollektiv sind Mittelwert ± SEM schraffiert eingezeichnet.

K: Kontrollwert = Ausgangswert

OP: Erste Blutentnahme 2 Stunden nach subcutaner SP 54 Injektion

1. Aktivitätserhöhung: Beginn der Uptake Erhöhung von mehr als 20 % gegenüber benachbarten Meßpunkten beim Jodfibrinogentest. Heparin: Beginn der Therapie mit 800 IE/Std per Perfusor

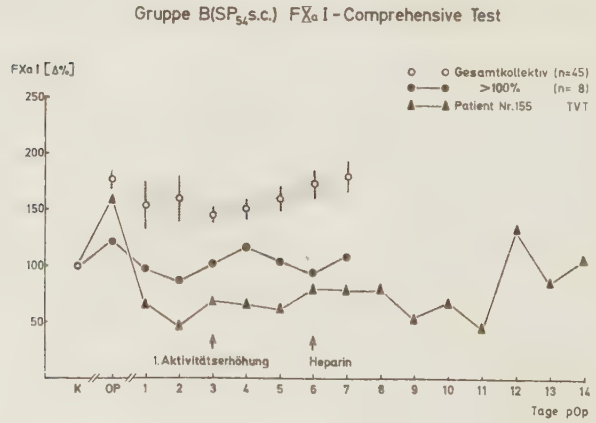


Abbildung 8: Spezifische Aktivität von Faktor Xa-I des Patienten Nr. 155, Gruppe B, TVT, im postoperativen Verlauf im Vergleich mit der spezifischen Aktivität des Gesamtkollektivs der Gruppe B und der Patientengruppe ≥ 100

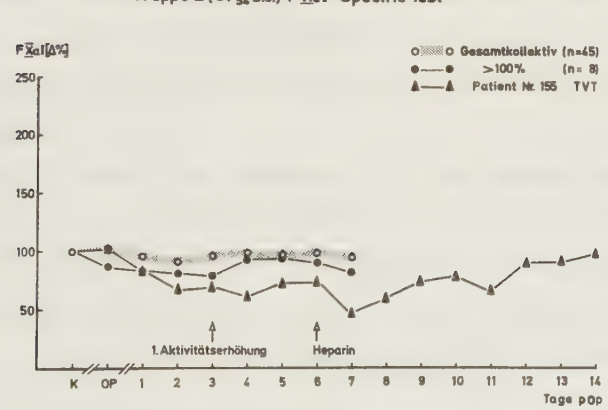
Die Patientengruppe ≥ 100 wurde wie unter Abbildung 2 beschrieben ermittelt. Die präoperativ gemessene spezifische Aktivität von Faktor Xa-I wurde als Ausgangswert mit 100 % festgelegt. Alle übrigen Meßwerte sind in % dieses Ausgangswertes angegeben. Die Werte des Gesamtkollektivs und der Patientengruppe ≥ 100 sind Mittelwerte, für das Gesamtkollektiv sind Mittelwert $\pm$ SEM schraffiert eingezeichnet.

K: Kontrollwert = Ausgangswert

OP: Erste Blutentnahme 2 Stunden nach subcutaner SP 54 Injektion

1. Aktivitätserhöhung: Beginn der Uptake Erhöhung von mehr als 20 % gegenüber benachbarten Meßpunkten beim Jodfibrinogentest.

Heparin: Beginn der Therapie mit 800 IE/Std per Perfusor.



D. DISKUSSION

1. Grundmechanismus der Gerinnung

Das verfestigte Fibringerinsel als Endprodukt des Gerinnungsvorgangs entsteht durch das Zusammenwirken einer Reihe von enzymatischen Reaktionen, an denen sowohl Plasmaproteine als auch thrombozytäre Aktivitäten beteiligt sind. Die gerinnungsaktiven Proteine liegen in der Zirkulation in inaktivem Zustand als Proenzyme vor. Die Unterscheidung der Gerinnungsfaktoren im Plasma erfolgt durch römische Zahlen. Aktivierte Faktoren werden mit dem Zusatz -a bezeichnet.

Die Umwandlung der inaktiven Proenzyme in die gerinnungsaktiven Enzyme erfolgt sowohl durch einen endogenen als auch durch einen exogenen Gerinnungsvorgang.

Der endogene Gerinnungsvorgang wird durch die Berührung des Faktors XII mit benetzbaren Oberflächen eingeleitet. Solche sind die körpereigenen Substanzen Kollagen aus dem Bindegewebe, Haut, Uratkristalle und nicht von Endothel überzogene atherosklerotische Plaques. Durch die Berührung des Faktors XII mit benetzbaren Oberflächen wird dieser gerinnungsaktiv und in kaskadenförmigen Reaktionsschritten werden dadurch die Faktoren XI und IX in ihre aktiven Formen XIa und IXa umgewandelt. Es kommt dann zur Komplexbildung der Faktoren IXa und XIII mit einem aus aktivierten Thrombozyten freigesetztem Phospholipid. Unter Anwesenheit von Kalzium wird dadurch Faktor X aktiviert, der Faktor Xa geht mit dem Faktor V eine Komplexbildung an der Oberfläche eines Phospholipids ein und dieser Komplex ist für die Umwandlung des Prothrombins in Thrombin verantwortlich, welches imstande ist, das Fibrinogen zu Fibrin zu polymerisieren.

Der endogene Gerinnungsvorgang benötigt lediglich Faktoren, die in der Zirkulation vorhanden sind.

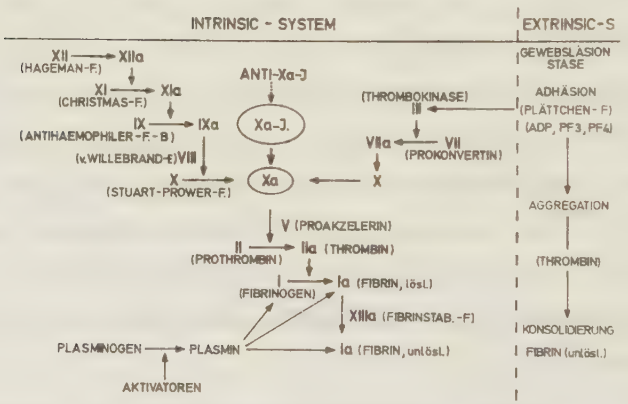
Der exogene Gerinnungsvorgang ist von der Anwesenheit von Gewebsthromboplastin abhängig. Gewebsthromboplastin findet sich in allen körpereigenen Geweben. Es handelt sich um ein Lipoprotein, das in die Gewebsflüssigkeit übergeht und deßhalb bei Verletzungen mit dem austretenden Blut in Berührung kommt. Die exogene Gerinnung kommt durch Komplexbildung zwischen Faktor VII mit Gewebsthromboplastin bei Anwesenheit von Kalziumionen zustande. Dieser Komplex ist in gleicher Weise wie der Komplex aus den Faktoren IXa und VIII imstande, den weiteren Gerinnungsablauf zu aktivieren. Der Faktor X nimmt also eine zentrale Stellung im Gerinnungssystem ein, da sowohl das endogene als auch das exogene Gerinnungssystem in einer Reaktion enden, in der inaktiver Faktor X in seine aktive Form umgewandelt wird (Abb. 9, S. 73).

Im menschlichen Plasma konnte ein Antagonist zu Faktor Xa, der Faktor Xa-Inhibitor nachgewiesen werden (201, 202). Dieser Proteinase-Inhibitor ist ein $alpha_2$-Globulin mit einem Molekulargewicht von 58 000. In einer Reihe von Untersuchungen wurde die Identität von Faktor Xa-I mit Antithrombin III und Heparin Cofaktor festgestellt (30, 68, 158, 171, 196). Die Wirkung des Inhibitors ist im Gerinnungssystem von entscheidender Bedeutung (Abb. 9, S. 73):

Ist das Gleichgewicht zwischen Inhibitor und Faktor Xa im Plasma gestört, führt eine Erhöhung der Faktor Xa Konzentration zur explosionsartigen Aktivierung von Prothrombin, im umgekehrten Fall bleibt die Bildung von Thrombin, und damit Fibrin, aus. Von der Existenz eines Faktors Anti Xa-I, der Faktor Xa-I im Plasma hemmen kann, wurde kürzlich berichtet (207).

Abb. 9: Zentrale Stellung von Faktor Xa und Faktor Xa-I im endogenen und exogenen Gerinnungssystem

Die unterschiedlichen kaskadenförmigen Reaktionsschritte des endogenen und des exogenen Gerinnungssystems konvergieren in einer Reaktion, in der Faktor X zu Faktor Xa aktiviert wird. Durch den Faktor Xa-I wird der aktivierte Faktor X (Xa) gehemmt. Ist das Gleichgewicht zwischen Faktor Xa und Faktor Xa-I gestört, kommt es bei Oberwiegen von Faktor Xa zur Bildung von Thrombin und damit zu Fibrin.



2. Mechanismen der Thromboseentstehung

2.1. Thromboseursachen

Die Virchowsche Lehre von den Ursachen der Thrombose hat heute ihre volle Gültigkeit behalten, wenn auch ein gewisser Anschauungswandel in einzelnen Details eingetreten ist. Ihr zufolge sind der lokale Endothelschaden, die Hypozirkulation und die Hyperkoagulabilität des Blutes die entscheidenden Faktoren (191).

2.1.1. Der Endothelschaden

Intravasale Thrombosen beginnen mit der Haftung und Aggregation von Thrombozyten an einem Gefäßwanddefekt. Die Gefäßwandschädigung kann auf einer Mangelernährung der Gefäßintima basieren. So ist zum Beispiel in einer mangelhaft tonisierten Vene sowohl die Strömung im Gefäß wie auch in den Vasa vasorum verlangsamt, was mit einem ungenügendem Sauerstoffangebot für die Gefäßintima gleichzusetzen ist. Wie lange eine Mangelernährung von der Gefäßwand ertragen wird, bis eine Intimaschädigung eintritt, ist unbekannt. Die Gefäßwandschädigung kann aber auch durch Bakterien, Endotoxine, Antikörper und andere toxische Substanzen bedingt sein, oder aber auch in groben Gefäßwandveränderungen wie frischen oder aufgebrochenen atherosklerotischen Herden bestehen. Die postoperative Thrombose wird aber auch auf die direkte mechanische Schädigung der Gefäßwand im Operationsfeld zurückgeführt, womit vor allem die hohe Anzahl der Thrombosen im Beckenbereich nach urologischen und gynäkologischen Eingriffen teilweise zu erklären ist (192).

2.1.2. Die Hypozirkulation

Nachdem die Abdeckung eines Endothelschadens durch Thrombozyten lediglich ein reparativer Vorgang ist, in welchem die Möglichkeit zur Entwicklung ins Pathologische steckt, muß den übrigen beiden Faktoren eine besondere Bedeutung für die Weiterentwicklung zur Thrombose zukommen. Die überwiegende Lokalisation der Thromben in den Beinvenen deutet bereits auf eine örtliche Begünstigung durch Hyporzirkulation hin. Folgende Vorgänge spielen dabei eine Rolle:

a. Diejenigen Gefäßprovinzen, die vom Herzen am weitesten entfernt liegen, werden bei der Zentralisation des Kreislaufs, z.B. beim Schock, Hämorrhagie oder auch beim Herzversagen von der Drosselung der Strömung am stärksten betroffen. Darauf ist auch die hohe Embolierate bei Patienten mit globaler Herzinsuffizienz und insbesondere bei Patienten mit frischem Myokardinfarkt zurückzuführen (198).

b. Der Tonusverlust der venösen Rückstrombahn als Folge der Muskelinaktivität akzentuiert die Strömungsverlangsamung in der Peripherie durch Querschnittsvergrößerung. So weiß man aus Stromgeschwindigkeitsmessungen, daß die Venenströmung beim Bettlägrigen in der Vena cava inferior noch 7 cm/sec, in den Venen des Unterschenkels aber nur noch 0,5 cm/sec beträgt. Poliwoda et al. konnten zeigen, daß die Plättchenabscheidung an Intimaläsionen abhängig von der Blutströmungsgeschwindigkeit ist (157). Bevorzugte Lokalisationspunkte sind die unter der Hypozirkulation effektiven Totwasserzonen in Klappentaschen, sackförmigen Wandausbuchtungen, am Zusammenfluß von Venen und in den Sinus der Soleus-Venen, ampullären Ausbuchtungen (87, 138) zur Aufnahme des enormen venösen Rückstromes aus dem tätigen Wadenmuskel. Während einer längeren Muskelinaktivität

entsteht in diesen Buchten eine komplette Stase. Auch die Zunahme der Ausweitungen und Windungen im Zuge eines Alterungsprozesses der Gefäße wird neben altersbedingter peripherer Kreislaufverlangsamung für die Thrombosehäufung in höherem Alter mitverantwortlich gemacht (120, 132, 141, 198).

2.1.3. Die Hyperkoagulabilität

Im Gerinnungssystem stehen beim Gesunden die fördernden und die hemmenden Faktoren in einem fein ausgewogenen Gleichgewicht. Eine beträchtlich erhöhte Thromboseneigung durch eine Verminderung von Faktor Xa-Inhibitor wurde in zahlreichen Studien bewiesen (40, 80, 109, 110, 115, 135, 136). Es konnte gezeigt werden, daß bereits bei einer Verminderung von Faktor Xa-I auf 70% der Norm eine erhöhte Thrombosebereitschaft besteht (109, 186). Gleichzeitig fanden Thaler et al., daß der gerinnungshemmende Effekt des Heparin bei einer Verminderung der Faktor Xa-Inhibitor Konzentration überproportional abnimmt (186). Diese Befunde sind insofern von klinischer Bedeutung, da sowohl im Schock als auch nach größeren chirurgischen Eingriffen eine zumindest passagere Verminderung von Faktor Xa-I feststellbar ist (21, 186).

Eine Hyperkoagulabilität kann jedoch auch durch die Verminderung des fibrinolytischen Potentials bedingt sein. So konnte eine beträchtlich verlängerte Euglobulinlysezeit nach Implantation von Herzklappen und bei peripherer arterieller Durchblutungsstörung gefunden werden (13). In diesem Zusammenhang ist auch eine Verminderung der Fibrinolyse bei Diabetikern und Hyperlipidämie von Bedeutung, da wiederum enge Verknüpfungen zwischen diesen beiden Erkrankungen und einer erhöhten Thromboseneigung

bestehen. Außerdem wurde eine Verminderung der Fibrinolyse infolge einer erhöhten Aktivität von Inhibitoren des Plasmins beschrieben, bei der ebenfalls eine beträchtliche Thrombosetendenz festgestellt wurde (145, 150). Eine Thromboseneigung aufgrund plasmatischer Änderungen der Gerinnung entsteht demnach weniger durch Aktivitätssteigerung von Gerinnungsfaktoren als durch Änderung der Aktivität von Inhibitoren. Eine geringfügige Verminderung von Faktor Xa-I in Kombination mit einer ebenfalls geringen Verminderung des fibrinolytischen Potentials wird regelmäßig im postoperativen Stadium gefunden (181).

2.2. Lokalisation der Thromben

Die meisten Autoren sind der Meinung, daß die Thrombenbildung überwiegend in den Waden- und insbesondere in den Soleus-Venen beginnt (58, 62, 84, 161, 198). Als Beweis dafür werden Untersuchungsergebnisse mit dem Jodfibrinogentest angeführt. So fanden Roberts et al. (160) in 53% den Primärsitz der Thrombose in den Soleus-Venen, wobei die Befunde des Jodfibrinogentestes phlebographisch bestätigt wurden. Browse et al. geben die Häufigkeit des Thrombosebeginns im Bereich des Unterschenkels mit 97% an (25).

Zu anderen Ergebnissen kamen McLachlin und Mitarbeiter an Hand von gezielten autopischen Untersuchungen (121). Demnach ist die primäre Thrombenbildung vorwiegend in den Taschenklappen der Vena femoralis und der Vena profunda femoris sowie in den Beckenvenen zu finden. Die Differenz der Auffassungen ist wahrscheinlich methodisch bedingt, zumal die Jodfibrinogen-Diagnostik im Bereich der tiefen Oberschenkelvenen keine gleich zuverlässigen Ergebnisse liefern kann wie an der Wade, während andererseits die präparatorische Verfolgung der Wadenvenen gewisse Schwierigkeiten bereitet.

Zum Teil spielt auch die Zusammensetzung des Kranken- bzw. Obduktionsgutes eine Rolle, denn während nach urologischen und gynäkologischen Operationen bedingt durch die Lage des Operationsgebietes die Beckenvenenthrombose überwiegt, sind die Wadenvenen auf kardiologischen Intensivstationen, bedingt durch die Hypozirkulation, bevorzugter Ausgangspunkt von Thrombosen.
Eine weitere durch Phlebographie verifizierte Beobachtung ist die multifokuläre Entstehung von Thrombosen (12, 198).

2.3. Risikofaktoren für das Auftreten von thromboembolischen Komplikationen

2.3.1. Alter

In zahlreichen klinischen Studien konnte gezeigt werden, daß mit zunehmendem Alter die Häufigkeit thromboembolischer Komplikationen signifikant ansteigt (35, 36, 64, 70, 84, 88, 100, 144).
Die Ursachen hierfür sind bis heute nicht ausreichend geklärt. Der Tonusverlust der Venen und der Muskulatur, Phlebosklerose, Abnahme der Herzkraft, zunehmende Adipositas und Varikosis, nachlassender Bewegungsantrieb, Stoffwechselentgleisungen und eine allgemeine Verminderung der Regulationsbreite scheinen aber im Pathomechanismus eine Rolle zu spielen.

2.3.2. Geschlecht

Bei stationären Krankenhauspatienten ist keines der beiden Geschlechter für die Entwicklung von Thrombosen verstärkt prädisponiert. Das belegen autopische (41, 42, 43, 85) und klinische Studien (83, 119, 168). Einzelbeobachtungen, daß massive Lungenembolien bei Frauen häufiger auftreten

(209), aber andererseits ältere Männer häufiger davon betroffen sind (85), lassen sich nicht verallgemeinern.

2.3.3. Gewicht

Obergewicht gilt seit langem als Risikofaktor für die Entstehung postoperativer Thrombosen. Der Zusammenhang zwischen Obergewicht und TVT wurde durch zahlreiche Studien belegt (41, 43, 53, 61, 65, 105, 143, 152). Folgende Faktoren spielen an der gehäuften Thromboseentstehung bei Adipösen eine Rolle: Signifikant verminderte fibrinolytische Aktivität im Plasma (8, 9, 73, 74), verminderte körperliche Aktivität (97), sowie gehäuftes Vorkommen koronarer Herzkrankheit, die ihrerseits das Thromboserisiko erhöhen.

2.3.4. Varikose und früher durchgemachte thromboembolische Komplikationen

Es liegen mehrere Studien mittels Jodfibrinogentest vor, welche bestätigen daß bei Patienten mit vorbestehender Varikose signifikant mehr postoperative tiefe Venenthrombosen vorkommen (97, 168, 209). Auch Patienten mit frischem Myokardinfarkt (82, 116, 124, 174) oder Apoplektiker (195), die gleichzeitig an Varikose leiden, haben ein signifikant höheres Risiko für thromboembolische Komplikationen. Bei Patienten, die schon früher thromboembolische Komplikationen durchgemacht haben, ist die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs groß (82, 97, 116, 209).

2.3.5. Herzkrankheit

Kardiale Störungen bedingen ein zwei- bis dreifach höheres Thromboserisiko (34, 99 139, 146, 149, 162), wobei eine direkte Beziehung zwischen der

Schwere der Herzinsuffizienz und dem Auftreten von TVT besteht. Erklärt wird dies durch das verringerte Herzminutenvolumen, den venösen Rückstau und letztlich durch die krankheitsbedingte Immobilisation des Patienten. Ferner zeigte sich, daß bei Herzkranken das Risiko einer Lungenembolie etwa 3,5 mal so groß ist wie bei herzgesunden Patienten (41).

2.3.6. Malignombefall

Patienten mit Malignomen entwickeln postoperativ zwei- bis dreimal häufiger eine TVT als Vergleichspatienten ohne Malignom (14, 26, 45, 86, 89, 97). Sproul et al. führten 4258 Autopsien durch und fanden dabei in 15 % der verstorbenen Patienten arterielle und venöse Thromben, bei 56 % der Patienten, die an einem Pankreaskarzinom verstarben, jedoch venöse Thromben. Bei Pankreastumoren treten auch schwerste thrombotische Krankheitsbilder wie Thrombophlebitis migrans (52) und Phlegmasia coerulea dolens (123) auf.

Bei Patienten mit Malignomen werden Veränderungen im Gerinnungssystem, in der Blutviskosität und Störungen der Plättchenfunktion und -zahl beobachtet (10, 27, 71, 108, 112, 126, 156, 188). Allerdings scheint diesen Faktoren keine pathogenetisch entscheidende Bedeutung zuzukommen, vielmehr ist die erhöhte Thromboseinzidenz der Tumorpatienten wohl auf das meist hohe Alter, auf eingreifende Operationsverfahren und auf die lange postoperative Immobilisation zurückzuführen.

2.3.7. Diabetes mellitus

Diabetiker haben ein erhöhtes postoperatives Thromboserisiko (209). Ob die meßbar veränderten Gerinnungsparameter (20, 54) oder die erhöhte

Serumviskosität (122) ursächlich sind, ist unklar.

2.3.8. Blutgruppe

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, daß ein Zusammenhang zwischen den ABO Blutgruppenmerkmalen und dem Auftreten thromboembolischer Komplikationen besteht (92, 131, 182). Insbesondere scheinen Patienten mit den Blutgruppen A, B, AB mehr der Gefahr ausgesetzt zu sein, eine postoperative Beinvenenthrombose zu entwickeln als Patienten der Blutgruppe 0 (182).

3. SP 54 in der Thromboseprophylaxe

SP 54 wurde erstmals 1955 synthetisiert; es fand sich eine ähnlich starke antihyperlipämische Wirkung von SP 54 wie von Heparin (28, 111, 151, 170, 200). Die antihyperlipämische Wirkung von SP 54 und Heparin wird erklärt durch die hohe elektrische Ladung dieser sulfatierten Polyanionen, die ihnen eine ausgesprochene Katalisatoreigenschaft und wichtige Funktionen als Metaboliten und Effektoren im Rahmen enzymatischer Vorgänge verleiht (81). Im Gegensatz zum Heparin wurde jedoch die antikoagulatorische Wirkung von SP 54 als extrem gering beschrieben (37, 93, 148). Als jedoch durch neuere Untersuchungen (90, 176) ein isolierter Effekt von SP 54 auf die Faktor Xa-Inhibitor Aktivität nachgewiesen werden konnte, gewann SP 54 wieder an Attraktivität als Medikament zur Thromboseprophylaxe.

3.1. Wirkung von SP 54 als Medikament zur Thromboseprophylaxe

In mehreren Studien konnte bewiesen werden, daß SP 54 die Faktor Xa-Inhibitor Aktivität von Antithrombin III, nicht aber dessen Antithrombinaktivität steigert (39, 50, 177, 184, 193, 206). Deshalb hat SP 54 im Gegensatz zum Heparin keinen Einfluß auf die üblichen Gerinnungstests. Die Erklärung dafür findet man in der molekularen Zusammensetzung beider Medikamente: Während SP 54 ein lineares Makromolekül mit niedrigem Molekulargewicht ist (siehe B.3.), ist Heparin aus sulfatierten Glucosaminoglycanmolekülen verschiedener Größe zusammengesetzt. Durch die Chromatographie wurden drei Fraktionen von Heparin mit niedrigem, mittlerem und großem Molekulargewicht isoliert (11, 75, 106, 107, 208). Fraktionen von Heparin mit niedrigem Molekulargewicht hatten eine große Faktor Xa-Inhibitor Aktivität und eine geringe Antithrombinaktivität, während Fraktionen von Heparin mit hohem

Molekulargewicht hauptsächlich Antithrombinaktivität hatten (11, 75, 106 208). Eine Erklärung ist in der Struktur des Antithrombin III-Moleküls zu finden, das verschiedene Zentren zur Bindung von Thrombin und Faktor Xa aufweist. Das kleinere SP 54 Molekül und die niedermolekulare Heparinfraktion aktivieren vorwiegend den Argininanteil im Antithrombin III-Molekül, der Faktor Xa bindet und ihn damit inaktiviert, während Thrombin vom nicht aktivierten Antithrombinanteil nur in Form der bekannten progressiven Reaktion allmählich inaktiviert wird. Im Gegensatz dazu binden sich die Fraktionen von Heparin mit hohem Molekulargewicht vorwiegend an das Lysin im Antithrombin III-Molekül, was für die Bindung und Inaktivierung von Thrombin verantwortlich ist (193).

Die selektive Aktivierung von Faktor Xa-Inhibitor im Antithrombin III-Molekül ist von größtem klinischen Interesse, denn eine Inhibierung von Faktor Xa ohne gleichzeitige Thrombininhibierung, wie beim Heparin, bedeutet eine Möglichkeit der Thromboseprophylaxe ohne Beeinflussung des normalen hämostatischen Mechanismus.

3.2. SP 54 als Medikament zur Thrombolyse

SP 54 steigert die Fibrinolyse, indem es die Aktivität des freien Plasmins um das dreifache anhebt ((38, 59). Die Hyperfibrinolyse unter dem Einfluß von SP 54 ist zurückzuführen auf die Freisetzung eines Plasminogen-Proaktivators und die Reduktion der Antiplasminaktivität (38, 117). In mehreren tierexperimentellen Studien (57, 101, 166) konnte mit SP 54 eine statistisch signifikant höhere Thrombolyserate als in den unbehandelten Kontrollgruppen erzielt werden. Die Wirksamkeit von SP 54 als Thrombolytikum wurde in zahlreichen klinischen Studien gezeigt. (32, 127, 153,

194). Selbst bei der Behandlung der Phlegmasia alba dolens, einer schweren Erkrankung mit thrombotischer Ausfüllung sämtlicher Beinvenen, konnte mit SP 54 von Kraft und Mitarbeitern (102) bei 92 Patienten in 56% der Fälle eine vollständige Rückbildung erreicht werden, in 30% wurde der Zustand wesentlich gebessert und nur in 5% zeigte sich keine Besserung der Erkrankung.

SP 54 wirkt also, als Medikament in der Thromboseprophylaxe eingesetzt, noch auf einer zweiten Stufe:

Sollte sich unter der Prophylaxe mit SP 54 eine TVT gebildet haben, so wird die Möglichkeit einer sofortigen Lyse auf Grund des durch SP 54 erhöhten Plasminspiegels wesentlich vergrößert.

3.3. Erfahrungen mit SP 54 als Medikament zur Thromboseprophylaxe

Schon sehr früh wurde SP 54 als Medikament zur Verhinderung postoperativer thromboembolischer Komplikationen klinisch geprüft. Die früheren Untersuchungen stützen sich jedoch ausschließlich bei der Diagnose einer TVT auf die klinische Symptomatik der betroffenen Patienten. Somit wurden sicherlich zahlreiche stumme TVT übersehen, da bekannt ist, daß bei nur 15% aller Patienten mit TVT klinische Symptome, wie unter C.4. beschrieben, auftreten. Bei all diesen Untersuchungen wurden jedoch unbehandelte Kontrollgruppen als Vergleich herangezogen, so daß zumindest ein relativer Vergleich der Patienten mit und ohne Thromboseprophylaxe möglich ist. So fanden Schulze-Bergmann et al. bei 3387 Patienten postoperativ nur eine TVT und zwei tödliche Lungenembolien bei einer Prophylaxe von täglich 100 mg SP 54, was einer Mortalität von nur 0,06% entspricht (169). Sforza et al. fanden bei Patienten der allgemeinen Chirurgie, die mit 100 mg/die SP 54 behandelt wurden, in nur einem Prozent thromboembolische Komplikationen, während in

einer Kontrollgruppe 9% thromboembolische Komplikationen auftraten (173). Fischer et al. (55) fanden bei 100 Patienten der allgemeinen Chirurgie, die täglich mit 100 mg SP 54 behandelt wurden, keine einzige Thrombose oder Embolie in der postoperativen Phase. Grabner und Mitarbeiter behandelten 294 Patienten nach urologischen Operationen prophylaktisch mit 2x 100 mg SP 54/die und fanden dabei eine TVT, eine nicht tödliche Lungenembolie und eine tödliche Lungenembolie. Gegenüber einer unbekannten Kontrollgruppe ließ sich daraus eine signifikant niedrigere Komplikationsrate ableiten (72).

In neueren Untersuchungen kamen bessere diagnostische Techniken zur Auffindung thromboembolischer Komplikationen zur Anwendung.

So untersuchten Immelmann et al. Patienten der allgemeinen Chirurgie postoperativ mit dem Jodfibrinogentest und Ultraschall, führten am 6. postoperativen Tag eine bilaterale Phlebographie durch und ließen am 7. postoperativen Tag eine Perfusionsszintigraphie der Lunge durchführen (90).

Immelmann et al. verglichen 99 Kontrollpatienten mit 100 Patienten, bei denen eine Thromboseprophylaxe mit täglich 3x 5000 IE Heparin subcutan durchgeführt wurde, und mit 98 Patienten, bei denen täglich 2x 50 mg SP 54 subcutan als Thromboseprophylaxe zur Anwendung kam. Mit dem RFT konnten in der Kontrollgruppe 27,3% Thrombosen, in der Heparingruppe 12,0% und in der SP 54 Gruppe 13,3% Thrombosen nachgewiesen werden. Eine Lungenembolie wurde durch die Perfusionsszintigraphie in 22,7%, 5,3% und 2,3% festgestellt. Dies bedeutete, daß Heparin und SP 54 in der geprüften Dosis gleich wirksam in der Senkung thromboembolischer Komplikationen nach Operationen waren.

Morin und Mitarbeiter (130) untersuchten 46 Patienten nach Hüftgelenksoperationen mit dem Jodfibrinogentest zur Erkennung tiefer Venenthrombosen. 23 Patienten erhielten 2x 50 mg SP 54 subcutan injiziert, 23 Patienten er-

hielten keine Thromboseprophylaxe. In dieser Kontrollgruppe traten in 43,4% TVT auf, während nur ein Patient, der SP 54 erhielt, eine TVT entwickelte (4,3).

Bergquist et al. (17) verglichen eine Kombination von Heparin und Dihydroergotamin mit SP 54 in der Prophylaxe postoperativer Thrombosen. Sie untersuchten Patienten der allgemeinen Chirurgie und Patienten mit Hüftgelenksoperationen mit dem Jodfibrinogentest. Sie fanden einen gleichen prophylaktischen Effekt in der Verhütung postoperativer Thrombosen für Heparin-DHE (2/40) und SP 54 (0/35) bei Patienten der allgemeinen Chirurgie und bei Patienten mit Hüftoperationen (Heparin-DHE: 7/49; SP 54: 7/47). Krammer (103) kam bei Patienten der allgemeinen Chirurgie, die ebenfalls mit Heparin-DHE oder SP 54 2x 50 mg/die behandelt wurden, zu einem ähnlichem Ergebnis: 4,35% der 46 Patienten in der Heparin-DHE Gruppe und 6,8% der 46 Patienten in der SP 54 Gruppe entwickelten postoperativ eine TVT, die im Jodfibrinogentest nachweisbar waren und durch Phlebographie bestätigt wurden. Der Unterschied zwischen beiden Prophylaxeformen war statistisch nicht signifikant.

In zwei weiteren Studien untersuchten Bergquist und Mitarbeiter SP 54 als Medikament zur postoperativen Thromboembolieprophylaxe. Dabei kamen einmal 2x 100 mg SP 54/die im Vergleich mit Heparin-DHE zur Anwendung (18), bei der darauffolgenden Studie wurde die Wirkung von 2x 75 mg SP 54/die im Vergleich zur Thromboseprophylaxe mit Dextran untersucht (19). Während sich die Heparin-DHE Prophylaxe und die SP 54 Prophylaxe als gleichwertig erwiesen (18), sowohl was Patienten der allgemeinen Chirurgie (TVT: HDHE 0%; SP 54 4%) als auch was Patienten der Hüftchirurgie (TVT: HDHE 9%; SP 54 10%) anbetrifft, fand man einen signifikanten Unterschied zwischen

der Dextran Prophylaxe und der SP 54 Prophylaxe: Die TVT-Inzidenz bei Patienten der allgemeinen Chirurgie betrug 19,2% bzw. 2,9%, was deutlich für eine effektivere Prophylaxe mit SP 54 spricht.

3.4. Vorteile, Nebenwirkungen und Kontraindikationen von SP 54

Eine Thromboseprophylaxe mit SP 54 ist sehr einfach durchzuführen, wenn auch die wiederholten subcutanen Injektionen eine nicht unbeträchtliche Belästigung des Patienten darstellen. Als Nachteil muß auch eine vermehrte Belastung des Pflegepersonal angesehen werden.

Als Vorteil ist die Tatsache anzusehen, daß bisher keine Kontraindikationen für die Anwendung von SP 54 in der Thromboseprophylaxe beschrieben worden sind.

Im Gegensatz zum Heparin (96, 159, 164) traten bei der Applikation von 2x 50 mg oder 2x 75 mg SP 54 keine nennenswerte hämorrhagische Blutungskomplikationen auf. Weder in früheren Arbeiten über SP 54 als Medikament zur Thromboseprophylaxe (55, 72, 102, 153, 169, 194), noch in den neueren Untersuchungen von Immelmann et al. (90), Morin et al. (130), Bergquist et al. (17, 19) oder Krammer (103) wurde eine signifikant höhere Rate von Blutungskomplikationen beschrieben. Eine Erklärung dafür läßt sich in der unter D.3.1. beschriebenen Wirkungsweise von SP 54 im Gegensatz zum Heparin finden. Lediglich Bergquist und Mitarbeiter (18) berichten bei der Anwendung von 2x 100 mg SP 54 zur Thromboseprophylaxe von einer beachtlich gesteigerten intra- und postoperativen Blutungsneigung, was sicherlich durch die hohe Dosierung zu erklären ist.

Nach subcutaner Injektion von SP 54 wurde bisher von keinen unangenehmen Schmerzempfindungen berichtet. Im Gegensatz dazu klagen bis zu 70% der

Patienten, die subcutan Heparin injiziert bekamen, über Schmerzen, die von leichtem Brennen bis zu intensiven Schmerzen an der Injektionsstelle reichten (16).

In keiner der vorliegenden Studien über SP 54 wurde bisher über Unverträglichkeitsreaktionen nach SP 54 Applikation berichtet. Pedinielli (153) berichtet bei 575 mit SP 54 behandelten Patienten von einem Patienten, der im Verlauf der Therapie eine allergische Reaktion zeigte, führte dies jedoch auf eines der vielen parallel gegebenen Medikamente bei diesem Patienten zurück. Andererseits berichtet Pedinielli von einer Patientin mit einer hochgradigen Medikamentenallergie, die völlig komplikationslos mit SP 54 behandelt wurde.

4. Vergleich der Ergebnisse der vorliegenden Studie

4.1. TVT Inzidenz bei Patienten mit SP 54 Prophylaxe

In der vorliegenden Studie konnte an Patienten der allgemeinen Chirurgie gezeigt werden, daß die täglich zweimalige subcutane Injektion von SP 54 mit dem Beginn zwei Stunden vor der Operation ebenso wie die täglich zweimalige subcutane Injektion von SP 54 mit dem Beginn als intravenöse Verabreichung unmittelbar nach Narkoseeinleitung eine effektive Prophylaxe in der Verhütung thromboembolischer Komplikationen darstellen.

Die TVT Inzidenz liegt bei Patienten mit dem Beginn der Prophylaxe subcutan zwei Stunden vor der Operation bei 2,2 %, eine Lungenembolie trat bei keinem der Patienten im Verlauf der Studie auf.

Bei den Patienten mit dem Beginn der Prophylaxe intravenös unmittelbar nach Narkoseeinleitung liegt die TVT Inzidenz bei 0 %, eine Lungenembolie trat auch hier bei keinem der Patienten im Verlauf der Studie auf.

Die TVT Inzidenz bei allen in dieser Studie untersuchten Patienten liegt somit bei 1,1 %. Die im Vergleich zu den unter D.3.3. beschriebenen Ergebnissen niedrigere Thromboserate könnte auf die in dieser Studie höhere Dosierung von SP 54 (2 x 75 mg im Vergleich zu 2 x 50 mg) zurückzuführen zu sein. Zur Verifizierung dieser Aussage sind jedoch weitere klinische Untersuchungen mit 2 x 75 mg SP 54 nötig, denn auch andere Faktoren könnten hier eventuell eine Rolle gespielt haben: Ein anderes Patientengut in früheren Studien mit möglicherweise größeren Risikofaktoren für die Entstehung postoperativer TVT, eine andere, möglicherweise ineffektivere krankengymnastische Betreuung dieser Patienten, nicht regelmäßig erfolgte

Injektion von SP 54 in früheren Untersuchungen, epidemiologische Faktoren. Die bislang einzige Studie, bei der ebenfalls 2x 75 mg SP 54/ die mit dem Beginn als subcutaner Injection präoperativ zur Anwendung kam, ist als Bestätigung der vorliegenden Ergebnisse und der Theorie der besseren antithrombotischen Wirkung bei Steigerung der SP 54 Dosis auf 2x 75 mg zu werten: Bergquist und Mitarbeiter (19) fanden bei einer Prophylaxe mit 2x 75 mg SP 54 mit dem Jodfibrinogentest bei 34 untersuchten Patienten der allgemeinen Chirurgie eine Thromboseinzidenz von 2,9 %.

4.2. Nebenwirkungen der SP 54 Prophylaxe

Bei den meisten Medikamenten zur Thromboseprophylaxe werden als Nebenwirkungen Blutungskomplikationen und allergische Reaktionen beschrieben. Bisher wurde jedoch bei der Anwendung von SP 54 in der Dosierung von 2x 50 oder 2x 75 mg über keine derartigen Komplikationen berichtet.
In der vorliegenden Studie sind die Patienten, die prophylaktisch SP 54 erhielten, weder von massiven intraoperativen noch von massiven postoperativen Blutungen betroffen gewesen. In keinem Fall mußte die Prophylaxe wegen schweren Blutungskomplikationen abgebrochen werden. Allerdings mußten 2 Patienten der Gruppe B und ein Patient der Gruppe C aus der Studie ausgeschlossen werden, da ihnen wegen größerem intraoperativen Blutverlust Dextran infundiert wurde. Diese intraoperativen Blutverluste waren jedoch chirurgisch-technisch bedingt. Bei 22,6% der Patienten traten an den Injektionsstellen von SP 54 Hämatome auf, diese wiesen jedoch nur bei 8,4% der Patienten einen Durchmesser von mehr als 2 cm auf.
Bei 7,5% der Patienten traten Hämatome im Bereich der Operationswunde auf: Alle diese Hämatome hatten einen Durchmesser von mehr als 10 cm. Ob dies mit der Medikation von SP 54 zusammenhängt, oder ob dies durch mangelhafte

Blutstillung vor dem schichtweisen Wundverschluß durch den Operateur bedingt war, läßt sich nicht entscheiden. Derartige Wundhämatome wurden bei Thromboseprophylaxe mit 2x 50 mg oder 2x 75 mg (19) bisher nicht beschrieben. Es könnte jedoch der Fall sein, daß dies im Zusammenhang mit der höheren Dosierung von SP 54 (2x 75 mg) im Vergleich zu vielen früheren Untersuchungen mit 2x 50 mg SP 54 steht, auch wenn Bergquist und Mitarbeiter bei ihrem Krankengut bei einer Prophylaxe mit 2 x 75 mg SP 54 von keinen Wundhämatomen diesen Ausmaßes berichten (19). Bergquist und Mitarbeiter fanden jedoch bei einer Dosierung von 2x 100 mg/die eine erheblich gesteigerte Blutungsneigung und Wundhämatombildung (18), was für eine Abhängigkeit der Blutungskomplikation von der Dosierung von SP 54 spricht. Weitere Untersuchungen mit 2x 75 mg SP 54 zur Thromboseprophylaxe werden nötig sein, um bezüglich der Gefahr vermehrter Wundhämatome definitive Aussagen machen zu können.
Bei keinem der mit SP 54 behandelten Patienten traten Unverträglichkeitserscheinungen oder allergische Reaktionen auf. Dies ist eine Bestätigung früherer Untersuchungen (17, 18, 19, 55, 72, 90, 103, 169, 173).
Ebenfalls wurden von den Patienten keine Schmerzen nach subcutaner SP 54 Injektion angegeben.

4.3. Bedeutung präoperativer Risikofaktoren für das Auftreten postoperativer TVT

Es steht außer Zweifel, daß bestimmte präoperative Faktoren, insbesondere Alter, Malignombefall, sowie Vorerkrankungen wie kardiale Störungen, vorausgegangene Lungenembolie bzw. Thrombose und Varikose oder Diabetes mellitus in höherem Maße zu tiefen Venenthrombosen prädisponieren. Aus diesem Grund

muß die Wirksamkeit eines Thromboseprophylaktikums immer unter dem Aspekt beurteilt werden, ob sich in Gruppen besonders gefährdeter Patienten die Thromboseinzidenz in gleicher Weise senken läßt wie bei Patienten ohne wesentliche Risikofaktoren.

Die geringe Fallzahl in dieser Studie gestattet keine exakte Aussage über die Wirksamkeit des verwendeten Prophylaktikums bei Patienten mit präoperativen Risikofaktoren, die Analyse der Ergebnisse zeigt aber, daß auch bei diesem gefährdeten Personenkreis ein wirksamer Thromboseschutz erreicht wurde. Immerhin wiesen 80% der mit SP 54 prophylaktisch behandelten Patienten zumindest einen der unter B.7.2. beschriebenen Risikofaktoren auf und 45% der Patienten dieser Studie hatten zumindest zwei dieser Risikofaktoren aufzuweisen.

Der einzige Patient, der eine TVT entwickelte, gehörte der Gruppe B an und hatte zwei Risikofaktoren für die Entstehung einer TVT: Er war an einem Malignom erkrankt und hatte eine Varikosis.

Andererseits entwickelten 13 Patienten der Gruppe B und 21 Patienten der Gruppe C, die alle an einem Malignom erkrankt waren, postoperativ keine TVT. Ebenso konnte bei 20 Patienten der Gruppe B und bei 19 Patienten der Gruppe C mit Varikosis keine TVT postoperativ nachgewiesen werden. Daraus mag gefolgert werden, daß mit der Prophylaxe , wie sie in dieser Studie durchgeführt wurde, auch Risikopatienten wirksam vor thromboembolischen Komplikationen geschützt werden können.

4.4. Bedeutung des Faktors Xa-Inhibitor

Die zentrale Stellung des Faktors Xa-Inhibitor wurde bereits ausführlich diskutiert (D.1.). Die kaskadenförmigen Schritte des endogenen und exogenen Gerinnungssystems konvergieren in einer Reaktion, bei der Faktor X zu Faktor Xa aktiviert wird. Der weitere gemeinsame Reaktionsweg über die Thrombin- und Fibrinbildung kann durch Veränderungen der Aktivität des Faktors Xa nachhaltig beeinflußt werden.
Der Faktor Xa-Inhibitor stellt das bekannteste Plasmaprotein dar, das den Gerinnungsablauf effektiv an der zentralen Stelle blockieren kann. Dabei führt eine erniedrigte Konzentration des Faktors Xa-Inhibitor zu einer Hyperkoagulabilität mit gesteigerter Thromboseneigung, während eine erhöhte einen Status mit verminderter Gerinnungsbereitschaft bedingt.

4.4.1. Faktor Xa-Inhibitor Aktivität in der postoperativen Phase bei Patienten, die eine TVT entwickeln und bei Patienten ohne TVT

Wallenbeck et al. (194) berichteten erstmals, daß Patienten, die postoperativ eine TVT entwickeln, an den ersten postoperativen Tagen erniedrigte Faktor Xa-Inhibitor Aktivitäten aufweisen. Sie konnten zeigen, daß TVT-Patienten an mindestens zwei der ersten 5 postoperativen Tage Faktor Xa-Inhibitor Aktivitäten unter 75 % ihres Ausgangswertes haben, während bei Patienten ohne TVT höchstens an einem Tag der ersten 5 postoperativen Tage eine Faktor Xa-Inhibitor Aktivität unter 85 % der Ausgangsaktivität gefunden wird.
Die Analyse der Gesamtaktivität und der spezifischen Aktivität von Faktor Xa-Inhibitor des Thrombosepatienten der Gruppe B deckt sich mit diesen Ergebnissen: Die Gesamtaktivität und die spezifische Aktivität des Faktors

Xa-Inhibitor dieses Patienten sinkt bereits am ersten postoperativen Tag unter 75 % des Ausgangswertes und bleibt bis zum 11. postoperativen Tag darunter, während bei Patienten ohne TVT die Gesamtaktivität während des gesamten Beobachtungsraumes über dem Ausgangswert des Faktors Xa-Inhibitor bleibt und die spezifische Aktivität zumindest über 75 % des Ausgangswertes von Faktor Xa-Inhibitor bleibt.

Da die Thrombose erst am 3. postoperativen Tag im Radio-Fibrinogentest nachweisbar war, konnte gezeigt werden, daß dem Thrombosebeginn zeitlich ein Abfall von Faktor Xa-Inhibitor vorausging. Dieser Befund steht im Widerspruch zu den Ergebnissen von Schaffler (167), in dessen Untersuchungen zuerst der Radio-Fibrinogentest positiv wurde und es erst dann zu einem Abfall der Faktor Xa-Inhibitor Aktivität kam.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen legen jedoch den Schluß nahe, daß tatsächlich eine Korrelation zwischen erniedrigter Aktivität von Faktor Xa-Inhibitor und Thrombosemanifestation besteht. Unbeantwortet bleibt, ob der Aktivitätsabfall von Faktor Xa-Inhibitor zur Thrombose führt oder ob die Aktivitätsabnahme Ausdruck eines gestörten Gleichgewichts im Gerinnungssystem ist, das letztlich zur Thrombose führt.

4.4.2. Bedeutung der präoperativen Faktor Xa-Inhibitor Aktivität für das Entstehen postoperativer TVT

In Arbeiten von Stamatakis et al. (180) und Wallenbeck et al. (194) wurde berichtet, daß Patienten mit erniedrigten Ausgangswerten von Faktor Xa-Inhibitor vermehrt postoperative TVT entwickeln. Schaffler (167) und Krammer (103) konnten diese Befunde jedoch nicht bestätigen: Die bei ihnen mit dem Jodfibrinogentest diagnostizierten TVT verteilen sich gleich-

mäßig auf Patienten mit niedriger, mittlerer und höherer Faktor Xa-Inhibitor Ausgangsaktivität. Um den Einfluß der Faktor Xa-Inhibitor Ausgangsaktivität auf die Entstehung postoperativer Thrombosen in dieser Studie zu prüfen, wurden die Patienten, wie unter C.5.2. beschrieben, drei Gruppen mit einer Ausgangsaktivität <75 %, 75 % - 100 % und >100 % zugeordnet. Der einzige Patient, der postoperativ eine TVT entwickelte, gehörte der Patientengruppe >100 % an und hatte somit eine hohe Ausgangsaktivität von Faktor Xa-Inhibitor.

Die Ergebnisse dieser Studie sprechen dafür, daß bei der hier geprüften Thromboseprophylaxe mit SP 54 Patienten mit erniedrigten Ausgangswerten von Faktor Xa-Inhibitor nicht mehr gefährdet sind als Patienten mit normaler oder erhöhter Ausgangsaktivität.

4.4.3. Die Faktor Xa-Inhibitor Aktivität unter der Thromboseprophylaxe mit 2x 75 mg SP 54

Aufgrund der Ergebnisse dieser Studie über die Faktor Xa-Inhibitor Aktivität bei Patienten im Zeitraum der Thromboseprophylaxe kann Folgendes geschlossen werden:

1. SP 54 steigert in der angewandten Dosierung signifikant die Gesamtaktivität von Faktor Xa-Inhibitor; mit der Dosis von 2x 75 mg SP 54 läßt sich die Faktor Xa-Inhibitor Gesamtaktivität im Verlauf der Prophylaxe auf dem erhöhten Niveau halten.

Krammer (103), der 2x 50 mg SP 54 zur Thromboseprophylaxe verwendete und ebenfalls mit dem Phadecode ^{TM}Xa-I-Assay die Faktor Xa-Inhibitor Aktivität prä-, intra- und postoperativ, jedoch nur jeden zweiten Tag, bestimmte, kam zu einer ähnlichen Feststellung. Bei ihm war jedoch die Steigerung der

Faktor Xa-Inhibitor Aktivität um 30 bis 50 % weniger als in der vorliegenden Studie. Wir führen dies auf die höhere Dosis von SP 54 in unserer Studie zurück.

2. Die mit SP 54 erreichte Steigerung der Faktor Xa-Inhibitor Aktivität reicht aus, postoperative TVT sicher zu verhindern. Die Dosierung von 2x 75 mg ist der Dosierung von 2x 50 mg überlegen. Die effektivere Steigerung der Faktor Xa-Inhibitor Gesamtaktivität und die niedrigere Thromboseinzidenz (1,1 % in der vorliegenden Studie gegenüber 6,8 % bei Krammer) bei 2x 75 mg SP 54 legen diesen Schluß nahe. Als Bestätigung ist auch das Ergebnis der Studie von Bergquist et al. zu sehen, die bei einer Dosis von 2x 75 mg SP 54 eine Thromboseinzidenz von 2,9 % fanden.(19).
Die geringen Fallzahlen (93 Patienten der vorliegenden Studie gegenüber 46 Patienten bei Krammer und 34 Patienten bei Bergquist et al.) und das Fehlen weiterer Studien mit 2x 75 mg SP 54 zur Thromboseprophylaxe lassen jedoch noch keine definitive Aussage zu.

3. SP 54 in der verwendeten Dosierung steigert die Gesamtaktivität von Faktor Xa-Inhibitor signifikant mehr bei Patienten mit niedriger Faktor Xa-Inhibitor Ausgangsaktivität als bei Patienten mit hoher Ausgangsaktivität. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Befunden von Krammer (103).

4. Nach der intravenösen Injektion von SP 54 intraoperativ steigt die Faktor Xa-Inhibitor Aktivität deutlich mehr an als nach der subcutanen Injektion zwei Stunden vor der Operation.
Dieser Gesichtspunkt scheint von besonderem Interesse zu sein, da ja bekannt ist, daß in der Hälfte der Fälle die ersten Anzeichen einer TVT bereits während des operativen Eingriffes oder zumindest am ersten postoperativen Tag nachzuweisen sind (139). Durch die intraoperative intravenöse Injek-

tion von SP 54 ist daher vermutlich ein besserer Schutz vor der Entstehung tiefer Venenthrombosen gegeben.

5. Die spezifische Aktivität von Faktor Xa-Inhibitor läßt sich weder durch intravenöse noch durch subcutane Injektion von SP 54 beeinflussen. Krammer (103) kam in seiner Arbeit über Thromboseprophylaxe mit SP 54 im Vergleich zum Heparin-Dihydroergotamin zu dem gleichen Ergebnis, sowohl in der SP 54 Gruppe als auch in der Heparin DHE Gruppe.

Eine Erklärung dafür läßt sich darin finden, daß mit dem Comprehensive Test die aktuelle Gesamtaktivität gemessen wird, die von vielen Plasmakomponenten beeinflußt wird und somit der Situation in vivo am nächsten kommt. Durch die hohe Verdünnung beim Specific Test werden alle diese Komponenten auf ein Minimum reduziert, so daß dann nur noch die spezifische Aktivität von Faktor Xa-Inhibitor gemessen wird.

Es scheint also, daß bei der Steigerung von Faktor Xa-Inhibitor durch SP 54 noch andere Komponenten im Plasma von Bedeutung sind. So könnte es durchaus der Fall sein, daß durch SP 54 der kürzlich von Yin et al. beschriebene anti Xa-Inhibitor (228) ausgeschaltet wird. Zur letztlichen Klärung dieser Frage bedarf es jedoch noch weiterer Studien mit SP 54 hinsichtlich seines Wirkungsmechanismus auf den Faktor Xa-Inhibitor.

5. Kosten/Nutzenrelation

Als einzige Möglichkeit tiefe Venenthrombosen und thromboembolische Komplikationen wirksam zu verhindern, bietet sich heute die allgemeine Thromboseprophylaxe an.

Die Notwendigkeit der Thromboseprophylaxe wird klar, wenn man bedenkt, daß der Anteil der Venenerkrankungen an der Gesamtmorbidität der Bevölkerung auf 20 bis 70 % geschätzt wird, wobei der Anteil an der Arbeitsunfähigkeit bei2,5 % liegt (185).

In zahlreichen Studien wurde die Bedeutung und Wirksamkeit verschiedener Medikamente nachgewiesen.

Zur verantwortlichen Verordnung gehört aber die Verpflichtung, sich über die Kosten/Nutzenrelation eines Arzneimittels zu unterrichten. Die folgende Zusammenstellung gibt Aufschluß über den Kostenaufwand für die derzeit gängisten Medikamente zur Thromboseprophylaxe im Vergleich zur Prophylaxe mit SP 54. Die Preise gelten für den in dieser Studie gewählten Prophylaxezeitraum von insgesamt 8 Tagen pro Patient. Der Gesamtpreis wurde auf Grund der Angaben in der Roten Liste 1980 (163) errechnet und betrifft allein die Medikamentenkosten:

Dextran 60 (1000 ml insges.): 62,80 DM pro Patient
Heparin-DHE (2x 5000 IE/die): 74,70 DM pro Patient
SP 54 (2x 75 mg/die) : 38,70 DM pro Patient

Eine Prophylaxe mit SP 54 kostet demnach nur etwa 50 % der Summe für die beiden anderen Medikamente für eine Thromboseprophylaxe. Bei vergleichbarer Wirkung und fehlenden Nebenwirkungen scheint SP 54 daher heute die wirtschaftlichste Alternative zu sein.

E. ZUSAMMENFASSUNG

In der Zeit von Juli 1978 bis einschließlich Juni 1979 wurde in der Chirurgischen Universitätsklinik München, Nußbaumstraße 20, eine prospektive, randomisierte Studie an insgesamt 165 Patienten durchgeführt.

In der vorliegenden Arbeit wurde das semisynthetische Heparinoid Pentosan Polysulfat (SP 54, Fa. Bene Chemie München) hinsichtlich seiner Wirksamkeit in der postoperativen Thromboseprophylaxe geprüft.

Es kam dabei eine Dosis von 2x 75 mg SP 54 zur Anwendung, wobei SP 54 teils nur subcutan appliziert wurde, zum anderen Teil erolgte die erste Injektion intravenös und alle folgenden subcutan.

Die tiefen Venenthrombosen wurden mit ^{125}J-Radiofibrinogentest diagnostiziert und anhand von Phlebographien dokumentiert.

Beide Applikationsformen von SP 54 erwiesen sich in der Verhütung von postoperativen thromboembolischen Komplikationen als sehr effektiv und gleichwertig.

Gegenüber vergleichbaren früheren Untersuchungen mit 2x 50 mg SP 54 konnte in der vorliegenden Studie eine niedrigere Thromboserate ohne vermehrte Nebenwirkungen erzielt werden.

Untersuchungen über das Verhalten der Aktivität von Faktor Xa-Inhibitor der mit SP 54 behandelten Patienten ergaben, daß mit SP 54 über den gesamten Beobachtungszeitraum eine deutliche Steigerung der Gesamtaktivität, nicht jedoch der spezifischen Aktivität von Faktor Xa-Inhibitor erzielt wurde. Diese Steigerung der Gesamtaktivität reicht aus, um Patienten in der postoperativen Phase sicher vor thromboembolischen Komplikationen zu schützen.

Der fehlende Einfluß von SP 54 auf die spezifische Aktivität von Faktor Xa-Inhibitor läßt zu dem Schluß kommen, daß die Wirkung von SP 54 bezüglich des Faktors Xa-Inhibitor eher eine indirekte ist und evtl. in der Blockierung von anti Xa-Inhibitor besteht.

Bei dem einzigen Patienten, der unter der Prophylaxe mit Sp 54 eine Thrombose entwickelte, ging der Aktivitätserhöhung im Jodfibrinogentest ein Abfall der Gesamtaktivität und der spezifischen Aktivität von Faktor Xa-I voraus. Der Abfall der Faktor Xa-Inhibitor Aktivität kann daher als ursächlich an der Thromboseentstehung und weniger als Folge der Thrombose gesehen werden.

SP 54 vermag die Aktivität von Faktor Xa-Inhibitor bei Patienten mit erniedrigten Basiswerten vermehrt zu stimulieren und führt daher auch bei diesem Personenkreis zu einem sicheren Schutz vor thromboembolischen Komplikationen.

Nach intravenöser Injektion von SP 54 ist ein stärkerer Aktivitätsanstieg von Faktor Xa-Inhibitor zu verzeichnen als nach subcutaner, daher könnte sich bei einer größeren Fallzahl von Patienten die intraoperative intravenöse Injektion der präoperativen subcutanen als überlegen erweisen.

F. LITERATURVERZEICHNIS

1 Aberg M.: On effect of dextran on lysability and structure of ex vivo thrombi, platelet function and factor VIII.Lund,Univ.Med.Fak.,Diss.1978

2 Aberg M., Arfors K.E., Bergentz S.E.: Effect of dextran on factor VIII and thrombus stability in humans. Significance of varying infusion rates. Acta Chir. Scand. 143:417, 1977

3 Aberg M., Bergentz S.E., Hedner U.: Antithrombotic effect of hemodilution with dextran. Bibliotheca Haemat. 41:125, 1975

4 Aberg M., Bergentz S.E., Hedner U.: The effect of dextran an the lysability of ex vivo thrombi. Ann. Surg. 181:342, 1975

5 Aberg M., Hedner U., Bergentz S.E.: Effect of dextran 70 on factor VIII and platelet function in von Willebrand's disease. Thromb Res.12:629 1978

6 Aberg M., Hedner U., Bergentz S.E.: Effect of dextran on factor VIII and platelet function. Ann. Surg. 189:243, 1979

7 Abildgaard H.: Highly purified antithrombin III with heparin co-factor activity prepared by dise electrophoresis.Scand. J. Clin. Lab. Invest. 21:81, 1968

8 Ahlberg A., Nylander G., Robertson B., Cronberg S., Nilsson I.M.: Dextran in prophylaxis of thrombosis in fractures of the hip. Acta Chir. Scand. Suppl. 387, 83, 1968

9 Almer L.O., Janzon L.: Low vascular fibrinolytic activity in obesity. Thromb.Res 6:171, 1975

10 Amundsen M.A., Spittell J.A., Thompson J.H., Owen C.A.: Hypercoagulability associated with malignant disease and with the postoperative state. Ann. Intern. Med., 58:608, 1963

11 Barrowcliffe T.W., Johnson E.A., Eggleton C.A., Duncan P.T.: Anticoagulant activities of lung and mucous heparins. Thromb.Res. 12,27-36,1977

12 Bauer G.: Venous thromboembolism Cardioangiol. Europ. 9, 139, 1961

13 Belleville J., Paul J., Benveniste E., Dechaux H.: Evidence for hypofibrinolysis in some thrombotic situations by means of new isotopic method for euglobulin lysis time. 5th Intern. Congr. Thromboemb. Bologna, 28, 1978

14 Bergentz S.E.: Dextranprophylaxis in venous thromboembolism. In: Venous problems in surgery. Eds.: Bergan J.J., Yao J.S.T., Year book Publishers, Chicago (USA), 128, 1977

15 Bergquist D.: Prophylaxis of postoperative thromboembolic complications with low-dose heparin. Acta Chir. Scand. 145:7, 1979

16 Bergquist D., Hallböök T.: Are there differences in thrombosis prophylaxis and side effects between sodium and calcium heparin? Proc. Sixth Intern. Congr. on Thrombosis aud Haemostasis, 106, 1977

17 Bergquist D., Efsing H.O., Hallböök T., Lindblad B.: Prevention of postoperative thromboembolic complications. A prospective comparison between dextran 70, dihydroergotamin heparin and a sulphates polysaccharid. VII Int. Congr. on Thromb. and Haemost., London 1979

18 Bergquist D., Efsing H.O., Hallböök T., Lindblad B.: Prevention of postoperative thromboembolic complications. A prospective comparison of Dextran 70, Dihydroergotamin Heparin and a Sulphated Polysaccharid. Acta Chir. Scand. 146: 559-568, 1980

19 Bergquist D., Ljungner H.: A comparative study of Dextran 70 and a sulfated polysaccharid in the prevention of postoperative thromboembolic complications. Br.J.Surg. 68, 449-451, 1981

20 Bern M.M.: Platelet function in Diabetes mellitus. Diabetes,27:342, 1978

21 Bleuhut B., Necek S., Kramar M., Vinazzer H., Bergmann H.: Activity of antithrombin III and effect of heparin on coagulation in shock. Thromb. Res. 19:775, 1980

22 Bloom W.L., Harmer D.S., Bryant M.F., Brewer S.S.: Coating of vascular surfaces and cells. A new concept in prevention of intravascular thrombosis. Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 115:384, 1964

23 Brader J.J.: Thromboseprophylaxe mit niedrig dosiertem Dextran. Inaugural Dissertation. Ludwig Maximilians Universität München, 1979

24 Breddin K.: Welche Verfahren haben sich bewährt: Antikoagulantien, Dextrane, Frühmobilisation? Med. Welt 27:1238, 1976

25 Browse N.L., Jackson D.T., Mayo M.E., Negus D.: The value of mechanical methods of preventing postoperative calf vein thrombosis. Brit. J. Surg. 61, 219-223, 1974

26 Browse N.L., Gray L., Morland M.: Changes in the blood fibrinolytic activity after surgery (the effect of deep vein thrombosis and malignant disease) Brit.J.Surg. 64:23, 1977

27 Brugarolas A., Mink I.B., Elias E.G., Mittelman A.: Correlation of hyperfibrinogenemia with major thromboembolism in patients with cancer. Surg. Gynecol. Obstet. 136:75, 1973

28 Brunaud M., Segal V., Ravold J., Raveus.: Wirkungsvergleich Heparin/ SP 54 unter standardisierten Bedingungen am Tier. Progr. biochem. pharmacol. Vol 3, 393-402, 1967

29 Burbach H.: Über eine wirksame Thromboseprophylaxe bei urologischen Operationen. Zbl. Chir. 84:619, 1960

30 Burstein M.: Sur l'inactivation de la thrombine par le plasma heparine. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 101:285, 1955

31 Bygdeman S., Eliasson R., Gullbring B.: Effect of dextran infusion on the adenosine diphosphate induced adhesiveness and spreading capacity of human blood platelets. Thromb. Diath. Haemorrh. 15:451,1966

32 Campani M.: Farmaci attivori della fibrinolisi. Minerva Chir. 18 Nr.23 1118-1127, 1963

33 Carleen G., Saldeen T.: Effect of dextran on fibrinolysis inhibition activity in serum. Thromb. Res. 12:1165, 1978

34 Carlotti J., Hardy I.B., Linton R.R., White P.D.: Pulmonary embolism in medical patients. JAMA, 134:1447, 1947

35 Clagett G.P., Salzman E.W.: Prevention of venous thromboembolism in surgical patients. N. Engl. J.of Med. 29:93, 1974

36 Clagett G.P., Salzman E.W.: Prevention of venous thromboembolism. Progr. in Cardiovasc Diseases. 17:345, 1975

37 Coccheri S., Gennari P., Loretti A.: L'attivazione della fibrinolisi mediante polysaccharidi acidi. La Clinica Terap. 25, 3-46, 1963

38 Coccheri S., Gennari P., Lonetti A.: Aktivierung der Fibrinolyse in vitro und in vivo durch Polysaccharidester. Clin Therap. Bd.25 H 1 3-46, 1963

39 Coccheri S., DeRosa V., Pelusi G.: The effect of some fibrinolytically active sulfated polysaccharids and a polydesoxynucleotide on the inhibition of factor Xa. Progr. in chem Fibrinol. and Thrombol. IV 61-67, 1979

40 Conard J., Samama M., Horelou M.H., Cazenave B., Griquer P., Barsotti J., Herreman G., Godeau P.: Congenital antithrombin III deficiency in 3 families. Thromb. and Haemostas. 42:128

41 Coon W.W.: Risk factors in pulmonary embolism. Surg. Gynecol. Obstet. 143:385, 1976

42 Coon W.W.: The spectrum of pulmonary ambolism - twenty years later. Arch. Surg. 111:398, 1976

43 Coon W.W., Coller F.A.: Some epidemiologic considerations of thromboembolism. Surg. Gynecol. Obstet. 109:487, 1959

44 Corrigan T.P., Kakkar V.V., Fossard D.P.: Low dose subcutaneous heparin - optimal dose regimen. Brit. J. Surg. 61:320, 1974

45 Cotton L.T., Roberts V.C.: The prevention of deep vein thrombosis with particular reference to medical methods of prevention. Surg. 81:228, 1977

46 Council on Thrombosis of the American Heart Association: Prevention of venous thromboembolism in surgical patients by low-dose heparin. Circulation 55:423, 1977

47 Couch J.R., Hassanein R.S.: Platelet aggregability in migraine, Neurology 27:843-848, 1977

48 Covey T.H., Sherman L., Baue A.E.: Low-dose heparin in postoperative patients. Arch. Surg. 110:1021, 1975

49 Cronberg S., Robertson B., Nilsson I.M., Nilehn J.E.: Suppressive effect of dextran on platelet adhesiveness. Thromb. Diath. Haemorrh. 16:384, 1966

50 Czapek E.E., Kwaan H.C., Szczecinski M.: The effect of a sulfated polysaccharide on antithrombin III. J. Lab. Clin. Med. 95 Nr. 6, 783-790, 1980

51 Dhall T.Z., Bryce W.A.J., Dhall D.P.: Effects of dextran on the molecular structure and tensile behavior of human fibrin. Thromb. Haemostas. 35:737, 1976

52 Edwards E.A.: Migrating thrombophlebitis associated with carcinoma. N. Engl. J. Med. 240:1030, 1949

53 Encke A.: Pathophysiologie der Thrombose. Langenbecks Arch. Chir. 345: 323, 1977

54 Fejfar Z., Badger D., Crais M.: Epidemiological aspects of thrombosis and vascular disease. Thromb. Diath. Haemorrh. (Suppl.) 21:5, 1966

55 Fischer L., Imbert D.: Heparinoide de synthese et prévention des thromboses postoperatoires en chirurgie generale. Urg. Rean. 4 Nr.1, 1967

56 Fischer M.: Möglichkeiten der medikamentösen Thromboseprophylaxe unter besonderer Berücksichtigung der prae-, per- und postoperativen Behandlungszeit. Zbl. Chir. 102:449, 1977

57 Fitzgerald D.E., Szeto I.L.F., Spero J., Lewis J.H.: The thrombolytic effect of heparin and heparin-like substance, SP 54. Thromb. Diath. Haemorrh. 17: 418, 1967

58 Flute P.T., Kakkar V.V., Nicolaides A.N.: The blood and venous thromboembolism. In: Thrombembolism: Diagnosis and treatment, hersg. von Kakkar V.V. u. Jouhar A.J., Churchill Livingstone, Edinburgh - London 1972

59 Frandoli G., Spreafico P.L., Tammaro A.E.: Action on fibrinolysis and platelet aggregation of a synthetic heparin-like sulfated polyanion (SP 54), given orally and parenterally as related to lipidic fractions. Arzneim.-Forsch. 22: 759, 1972

60 Fratantoni J., Wessler S.: Prophylactic therapy of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. United States Government Printing Office. DHEW Publication No. (NIH) 76-866, 254, 1975

61 Frick G., Frick U.: Einige neue Aspekte der Thromboseentstehung und -prophylaxe. Zeitschr. für d. gesamte Innere Med. 30:561, 1975

62 Friend J.R., Kakkar V.V.: Deep vein thrombosis in obstetric and gynecological patients. In: Thromboembolism. Diagnosis and Treatment. Hersg. von Kakkar V.V. u. Jouhar A.J., Churchill Livingstone, Edinburgh - London, 1972, p 143

63 Gallus A.S., Hirsh J., O'Brian S.E., Mc Bride J.A., Tuttle R.J., Gent M.: Prevention of venous thrombosis with small subcutaneous doses of heparin. JAMA 235:1980, 1976

64 Gallus A.S.: Venous thromboembolism: incidence and clinical risc factors. In: Madden J.L., Hume M., Venous thromboembolism. New York, Appleton-Century-Crofts 1976,p 1

65 Gallus A.S., Hirch J.: Prevention of venous thromboembolism. Semin. Thromb.Haemostas. 2:232, 1976

66 Gelin L.E., Jansen H.: Moderate preoperative hemodilution. Mortality and thrombosis formation in general surgery. Bibl.Haematol. 41:239, 1975

67 Gelin L.E.: Studies of anemia in injury. Acta. Chir. Scand., Suppl.210 1956

68 Gerendas M.: Thrombin inactivation as an enzymatic process. Thrombos. Diathes. Haemorrh. 4:56, 1960

69 Gibbs M.N.: Venous thrombosis of the lower limb with particular reference to bed rest. Brit. J. Surg., 45:209, 1957

70 Gjores J.E.: The incidence of venous thrombosis and its sequelae in certain districts of Sweden. Acta. Chir. Scand. Suppl. 206, 1956

71 Gordon S.G., Franks J.J. Lewis B.: Cancer procoagulant A: a factor X activating procoagulant from malignant tissue.Thromb.Res. 6:127, 1975

72 Grabner F.M., Zimmermann A.: Thromboseprophylaxe mit Heparinoiden bei urologischen Operationen. Vortr.17 Tagg. Nordrhein-Westf.Ges.f.Urol.Bonn 1971

73 Grace C.S.: Fibrinolysis and obesity: The effect of weight reduction Aust. Ann. Med. 18:32, 1969

74 Grace C.S., Goldrick R.B.: Fibrinolysis and body built, interrelationships between blood fibrinolysis, body composition and parameters of lipid and carbohydrate metabolism. J. Atherioskl.Res. 8:705, 1968

75 Graham D.T., Pomeroy A.R.: Relative activities of heparin fractions obtained by gel chromatography. Thromb. Haemostas. 42, 1598-1603,1980

76 Gruber U.F., Hohl M., Sturm V.: Intra- und postoperative Thromboseprophylaxe. Klin.Anesthesiol.,Intensivther. 9:17, 1975

77 Gruber U.F.: Wirkungsmechanismus der Dextranprophylaxe. Ther.Umschau 34:338, 1977

78 Gruber U.F.: Thromboseprophylaxe in der Chirurgie. Ther. Umschau 34: 356, 1977

79 Gruber U.F.: Blutersatz, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1968

80 Haas de H.A., Scully M.F., Clark S.E., Kakkar V.V.: A case of familiar antithrombin III deficiency in an English family. Thromb.Haemostas. 42:185, 1979

81 Halse Th.: Aktivierung der Fibrinolyse und Thrombolyse durch Polysaccharidschwefelsäureester (Heparine, Heparinoide). Arzneim. Forsch. 12, 574, 1962

82 Handley A.J., Teather D.: Influence of smoking on deep vein thrombosis after myocardial infarction. Br.Med. J. III:230, 1974

83 Harke H., Thoenies R., Margraf J., Momsen W.: Der Einfluß verschiedener Plasmaersatzmittel auf Gerinnungssystem und Thrombozytenfunktion während und nach chirurgischen Eingriffen. Anaesthesist 25:366, 1976

84 Hartsuck J.M.: Postoperative thromboembolism. Arch Surg. 107:733, 1973

85 Havig O.: Deep vein thrombosis amd pulmonary embolism. An autopsy study with multiple regression analysis of possible risk factors. Acta.Chir. Scand. Suppl. 478:1, 1977

86 Heatley R.V., Morgan A., Hughes L.E., Okwanga W.: Preoperative or postoperative deep vein thrombosis? Lancet I, 437, 1976

87 Heinrich F., Lasch H.G.: Bedeutung der Gerinnung bei arteriellen Durchblutungsstörungen. In: Angiologie hersg. von Heberer G., Rau G., Schoop W., Thieme Verlag, Stuttgart 1974, S. 126

88 Herzfeld U., Fey K., Saggau W., Oehlschläger M.: Diagnostik postoperativer Venenthrombosen mit Hilfe des Radiofibrinogentests. Der Chirurg 46:267 1975

89 Humphreys W.V., Walker A., Charlsworth D.: Altered viscosity and yield stress in patients with abdominal malignancy: relationship to deep vein thrombosis. Brit. J. Surg. 63:559, 1976

90 Immelmann E.J., Jeffery P., Benatar S.R., Elliot M.S., Smith J.A., Funston M.R., Shepstone B.J., Ferguson A.D., Jakobs P. Louw J.H., Pretorius J.P.G.: A compatative prophylactic postoperative thromb-embolism trial. An interim report on 300 cases. Europ-Amer. Spmpos.Venous.Dis. Zürich 1978

91 Jansen H.: Postoperative thromboembolism and its prevention with 500 ml Dextran given during operation. Acta.Chir. Scand. Suppl. 427, 1972

92 Jick H., Inman W.H.W., Lewis G.P., Shapiro S., Slone D., Vessey M.P., Westerholm B., Worcester J.: Venous thromboembolic disease and blood ABO type. A cooperative study. Lancet 1:539, 1969

93 Joffe S.: Drug prevention of postoperative deep vein thrombosis. A comparative study of calcium heparinate and sodium pentosan polysulphate. Arch. Surg. 111, 37-40, 1976

94 Jung W., Fridrich R., Duckert F., Gruber U.F.: Der Radiofibrinogentest zur Diagnose frischer Venenthrombosen. Schweiz.Med.Wochenschr. 105: 391, 1975

95 Kakkar V.V., Lawrence D., Bentley P.G., De Haas H.A., Ward V.P., Scully M.F.: A comparative study of low doses of heparin and a heparin analogue in the prevention of postoperative deep venous thromboses. Thromb. Res. 13: 111, 1978

96 Kakkar V.V., Corrigan T.P., Fossard D.P.: International multicentre Trial: Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. Lancet II, 45, 1975

97 Kakkar V.V., Howe C.T., Nicolaides A.N., Renney J.T.G., Clarke M.B.: Deep vein thrombosis of the leg - is there a high risk group? Am. J. Surg. 120:527, 1970

98 Kakkar V.V.: The ^{125}J-labelled fibrinogen test for the detection of deep vein thrombosis. Nucl. Med. Suppl. 13:211, 1974

99 Kakkar V.V.: Deep vein thrombosis. Detection and prevention. Circulation 51, 8, 1975

100 Kristen H.: Welche Faktoren spielen eine Rolle bei Verschluß der Venen der Extremitäten auf der Basis der Häufigkeit der Verschlüsse? in Rotter W., Kief H., Gross D.: Lokalisierende Faktoren für Arterien- und Venenverschlüsse, Schattauer, Stuttgart, 1970, p 258

101 Köstering H., König F., Weber S., Warmann E., Guerrero M.: Einfluß von oral aud transcutan appliziertem SP 54 auf präformierte Thrombosen im Tierversuch. Med. Welt 24: 139, 1973

102 Kraft E.: Thrombose- und Emboliebekämpfung durch medikamentöse Aktivierung der endogenen Fibrinolyse. Dtsch. Med.Wschr. 87: 2299, 1962

103 Krammer F.: Postoperative Thromboseprophylaxe - Ein Vergleich von Heparin Dihydroergotamin und Pentosan. Inaugural Diss., Ludwig Maximilian Universität München, 1981

104 Krause W.H., Zimmermann P.: Dextran effect on changes in fibrin network structure. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 83:1164, 1977

105 Krzywanek H.J.: Die Diagnostik der venösen Thrombose. Therapiewoche 13:1573, 1975

106 Lane D.A., Macgregor I.R., Michalski R., Kakkar V.V.: Anticoagulant activities of four unfractionated and fractionated heparins. Thromb. Res. 12, 257, 1978

107 Lane D.A., Macgregor I.R., von Ross M., Cella G., Kakkar V.V.: Molecular weight dependence of anticoagulant properties of heparin: Intravenous and subcutaneous administration of fractionated heparins in man. Thromb. Res. 16, 651, 1979

108 Lawrence E.A., Bowman D.E., Moore D.B., Bernstein G.I.: A thromboplastic property of neoplasms. Surg. Forum 3:649, 1952

109 Lechner K., Thaler E., Niessner H., Nowotny Ch.: Studies in patients with congenital antithrombin III deficiency. XVII Congr. Intern. Soc. Haematol. Paris, 1978

110 Lechner K., Thaler E., Niessner H., Nowotny Ch., Partsch H.: Antithrombin III Mangel und Thromboseneigung. Wien. Klin. Wschr. 89:215, 1977

111 Lekiefre J., Jaillard J.: Lipolytische Aktivität von Heparin und SP 54 SP 54 Symposium Royat 1965

112 Levin J., Conley C.L.: Thrombocytosis in cancer. Arch. Intern. Med. 57: 77, 1976

113 Lewis D.H.: Dextran- 30 years. Symposia Universitatis Upsaliensis. Acta Universitatis Upsaliensis. Uppsala University, 1977, p 27

114 Lutz B.: Postoperative Thromboseprophylaxe - Ein Vergleich von Dextran 60 und Pentosan Polysulfat. Inaugural Diss., Ludwig Maxililians Universität München, 1982

115 Marciniak E.: Hereditary deficiency of antithrombin III. Thromb. Haemostas. 38:120, 1977

116 Marks P., Emerson P.A.: Increased influence of deep vein thrombosis after myocardial infarction in mon-smokers. Br. J. Med. 3:232, 1974

117 Markwardt F., Klöcking H.P.: Heparin-induced release of plasminogen activator. Haemostasis 6, 370, 1977

118 Matt E.M., Gruber U.F.: Prophylaxe postoperativer thromboembolischer Komplikationen mit subcutan verabreichten kleinen Heparin-Dosen. Fortschr. Med. 95:669, 1977

119 Maurer B.J., Shillingford J.P., Wray R.: Frequency of venous thrombosis after myocardial infarction. Lancet II:1385, 1971

120 May R.: Chirurgie der Bein- und Beckenvenen. Thieme, Stuttgart, 1974

121 McLachlin J., Richarts T., Paterson J.C.: An evaluation of clinical risks in the diagnosis of deep venous thrombosis. Arch.Surg. 85:738 1962

122 McMillan E.D.: Disturbance of serum viscosity in diabetes mellitus. J.Clin. Invest. 53:1071, 1974

123 Meek J.R., Maurer J.J.: Phlegmasia cerulea dolens. Am.J.Surg. 97:104 1959

124 Meßmer K., Schmid-Schönbein H.: Intentional Hemodilution. Biblioth. Haemat. Vol 41, 1975

125 Meßmer K., Ljungström k.G., Gruber U.F., Richter W., Hedin H.: Prevention of Dextran-induced anaphylactoid reactions by Hapten Inhibition. Lancet I, 975, 1980

126 Miller S.P.: Coagulation disorders in cancer. I. Clinical and laboratory studies. Cancer 20:1452, 1967

127 Monserrat J.: Fibrinoliticos en vasculopatias perfericas. Angiologica XIV, 256, 1962

128 Moolten S.E., Vroman G.M.S., Goodman B.: Role of blood platelets in thromboembolism. Srch. Intern. Med. 84:667, 1949

129 Morin P., Choukroun J., Chabrier J.: Contribution a la prophylaxie des complications thromboemboliques. Utilisation des solutions de dextrane a bas poids moleculaire et agregation plaquettaire intravasculaire. Phlebologie 19:43, 1966

130 Morin J.P., Faroult E., Lamas J.P., Leoni J., Lassner J.: La prevention des thromboses veineuses profondes par le polysulfate pentosane. Cah. Anesthesiologie 26: 297. 1978

131 Mourant A.E., Kopec A.C., Domaniewska-Sobczak K.: Blood groups and blood klotting. Lancet 1:223, 1971

146 Ostendorf P.: Neue Aspekte zur Prophylaxe und Therapie thromboembolischer Erkrankungen. Therapiewoche 26:8464, 1976

147 Owren P.A.: Developments in thrombosis research. In: Recent advances in thrombosis. Ed.: Poller L., Churchill Livingstone, Edinburgh-London 1973, p 1

148 Palazzini E., Procida C.: Effect of some mucopolysaccharides on activated factor X. Biochemical Pharmacology 27, 608-610, 1978

149 Palmberg S., Hirsjärvi E.: Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in aged surgical patients. Geron 21:46, 1976

150 Pandolfi M., Hedner U., Nilsson I.M.,: Bilateral occlusion of the retinal veins in a patient with inhibition of fibrinolysis. Ann.Ophtalmol. 2:481, 1967

151 Paramelle B.: Klärwirkung von Heparin und SP 54. Therapie 17, 719,1962

152 Payr E.: Gedanken und Beobachtungen über die Thromboembolie frage. Anregungen einer Sammelforschung. Zentr. f. Chir. 57:1961, 1930

153 Pedinielli L., Masson L., Rebouillat M.: Experimentation de l'hemoclar en chirurgie. SP 54 Symposium Royat, 1965

154 Petersen G.: The primary structure of antithrombin III. Thromb. Haemostas. 38, 201, 1977

155 Pflug J.J ', Melrose D.G.: Prevention of thromboembolic disease in surgery. VASA, 5: 63, 1976

156 Pineo G.F., Brain M.C., Gallus A.S.: Tumors, mucus production and hypercoagulability. Ann. NY. Acad.Sci. 230:262, 1974

157 Poliwoda H., Hagemann G., Jakobi E.: Geschwindigkeitsabhängige Wechselwirkungen zwischen Thrombozyten und verschiedenen Oberflächen. Klin.Wschr. 48:442, 1970

158 Quick A.J.: Normal antithrombin of blood and its relation to heparin. Am. J. Physiol. 123:712, 1938

159 Rem J., Duckert F., Fridrich R., Gruber U.F.: Subcutane kleine Heparindosen zur Thromboseprophylaxe in der allgemeinen Chirurgie und Urologie. Schweiz. Med. Wschr. 105:827, 1975

160 Roberts V.C., Sabri S., Beely A.H., Cotton L.T.: The effect of intermittently applied external pressure on the haemodynamics of the lower limb in man. Brit. J. Surg. 59, 223, 1972

161 Rosengarten D.S., Laird J., Jeyasingh K., Martin P.: The failure of compression stockings (tubigrip) to prevent deep venous thrombosis after operation. Brit. J. Surg. 57, 296, 1970

132 Mühe E.: Postoperative Embolie-Prophylaxe durch Erhöhung der venösen Strömungsgeschwindigkeit. Habilitationsschrift. Erlangen-Nürnberg 1974

133 Mustard J.F.: The Problem. In: Platelets, drugs ane thrombosis Symposium. Hamilton 1972. Eds. Hirsh J., Cade J.F., Gallus A.S., Schönbaum E., Karger, Basel, 1975, p 1

134 Muzaffer T.Z., Stalker A.L., Bryce W.A.J., Dhall D.P.: Dextran and fibrinogen morphology. Nature 238:288, 1972

135 Nagy I., Losonczy H.: Three types of hereditary antithrombin III deficiency. Thromb.Haemostas. 42:187, 1979

136 Nakagawa M., Kawamura T., Tsuiji H., Okajima Y., Urano S., Kitani T., Ijichi H.: Antithrombin III deficiency in a Japanese family. Thromb. Haemostas. 42:128, 1979

137 Negus D., Pinjo D.J., Slack W.W.: Effect of small dosis of heparin on platelet adhesiveness and lipoproteinlipase activity before and after surgery. Lancet I, 1220, 1971

138 Netzer C.O.: Die Wadenmuskelpumpe. Münchner Med. Wschr. 113, 1001 1971

139 Netzer C.O.: Die Thrombo-Embolie. Grundlagen, Möglichkeiten und Erfolgsaussichten einer gezielten Prophylaxe. Münch. Med. Wschr. 117: 1397, 1975

140 Nicolaides A.N., Kakkar V.V., Field E.S.: Origin of deep vein thrombosis in the leg. Bull Soc. Int. Chir. 22. 101, 1973

141 Nicolaides A.N., Kakkar V.V., Field E.S., Fish P.: Soleal vein stasis and prevention of deep vein thrombosis. In: Thromboembolism, Churchill Livingstone, Edinburgh-London, 1972, p 43

142 Nicolaides A.N.: A rational approach to prevention. Thromboembolism. Lancaster, Medical and Technical Publishing Co Ltd. 206, 1975

143 Nicolaides A.N., Irving D.: Clinical factors and the risk of deep venous thrombosis. In: Thromboembolism, A.N. Nicolaides, Baltimore, University Park Press, 1975, p 194

144 Nicolaides A.N., Kakkar V.V., Field E.S., Renney J.T.G.: The origin of deep vein thrombosis: a venographic study. Brit. J. Radiol.44:653 1971

145 Nilsson I.M., Krook H., Sternby N.H., Söderberg E., Söderström N.: Severe thrombotic disease in a young man with bone marrow and skeletal changes and with a high content of an inhibitor in the fibrinolytic system. Acta Chir.Scand. 169:323, 1961

162 Rosenthal S.R.: Thrombosis and embolism: An analysis of 1000 autopsies. J. Lab. Clin. Med. 16:107, 1930

163 Rote Liste 1980: Bundesverband der pharmazeutischen Industrie e.V.

164 Ruckley C.N.: Heparin versus dextran in the prevention of deep vein thrombosis. A multiunit controlled trial. Lancet II, 118, 1974

165 Ryde M., Eriksson H., Tangen O.: Comparison of the inhibition of activated factor X and thrombin by heparin and polysulfated Xylan in man. Thrombosekongress Nr. 6. 1978

166 Sandritter W., Schlüter G., Köppel G.: Thrombolyse im Tierexperiment. Untersuchungen mit einem Polysaccharidsulfoester und Streptokinase. Me. Welt 51, 2732, 1964

167 Schaffler W.: Postoperative Thromboseprophylaxe - Ein Vergleich von niedrig dosiertem Dextran und Heparin Dihydroergotamin. Inaugural Diss. Ludwig Maximilians Universität, 1981

168 Schaub N., Duckert F., Fridrich R., Gruber U.F.: Häufigkeit postoperativer Venenthrombosen bei Patienten der allgemeinen Chirurgie und Urologie. Eine Untersuchung mit dem Jodfibrinogentest bei 95 Patienten ohne Prophylaxe. Arch. klin. Chir. 340, 23, 1975

169 Schulze-Bergmann G.: Klinische Erfahrungen mit der Thrombolyse. Zbl. Phlebol. 2: 228, 1963

170 Schwartz J., Bloch R., Warter J.: Beschleunigte Fettspaltung durch Sp 54 bei Arteriosklerotikern. Ann. Biol. Clin.20: 1031, 1963

171 Seegers W.H.: Antithrombin as proteinase inhibitor. Ann NY. Acad.Sci. 146:593, 1968

172 Seegers W.H.: An antithrombin reaction related to prothrombin activation. Am. J. Physiol. 176, 97, 1954

173 Sforza M., Cagliani P.: Su aucune applicazioni cliniche della terapia fibrinolytica con Fibrase. Gazz. Med. Ital. 122: 384, 1963

174 Simmons A.V., Sheppard M.A., Cox A.F.: Deep venous thrombosis after myocardial infarction. Predisposing factors. Br. Heart J. 35:623,1973

175 Smith R.C.: Dextran and intermittent pneumatic compression in prevention of postoperative deep vein thrombosis: multiunit trial. Brit.Med.J. 952, 1978

176 Soria C., Soria J., Cean J.: Action de polysulphate de pentosane sur la coagulation. Cahiers d'Anesthesiologie 26, 1031, 1978

177 Soria C., Soria J., Ryckewaert J.J., Holmer E., Cean J.P.: Anticoagulant activities of pentosane polysulfate: comparison with standard heparin and a fraction of low-molecular weight heparin. Thromb.Res. 19, 455, 1980

178 SP 54 Bibliographie, Bene Chemie München 12/771/255, 1973

179 Sproul E.E.: Carcinoma and venous thrombosis: Frequency of association af carcinoma in body or tail of pancreas with multiple venous thrombosis. Am. J. Cancer 34:566, 1938

180 Stamatakis J.P., Lawrence D., Kakkar V.V.: Surgery, venous thrombosis and anti Xa. Brit. J. Surg. 64:709, 1977

181 Stormorken H.: The thrombo-haemorrhagic balance. In: Vinazzer H (ed) Transactions of the first Danube-Symposium on thrombosis and haemostasis. Linz, 1979, Medicus, Berlin, 1979, p 10

182 Talbot S., Langman M.J.S., Ryrie D., Wakley E.J.: ABO blood groups and venous thromboembolic disease. Lancet 1:1257, 1979

183 Tangen O., Wik K.O., Almquist I.A.M., Arfors K.E., Hint H.C.: Effects of dextran on the structure and plasmin-induced lysis of human fibrin. Thromb. Res. 1:487, 1972

184 Tangen O, Ryde M., Eriksson H.: Comparison of the inhibition of activated factor X (Xa) and thrombin by heparin and polysulfated xylan in man. VIIIth internat. Congr. an Thrombosis, Monte Carlo, 1980

185 Teller H., Schiele-Luftmann H.: Arbeitsunfähigkeitsdauer und Krankenhausbehandlungsdauer bei venösen Beinleiden (statistische Erhebungen bei der AOK Berlin). Internationaler Kongress der deutschen Arbeitsgemeinschaft für Phlebologie. Kongressbericht F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York, 1970

186 Thaler E.: Disseminierte intravasale Gerinnung: Antithrombin III and Heparin. Folia Haemat. (Leipzig) 104:740, 1977

187 Thomas D.P., Lane D.A., Michalski R.: A heparin analogue with specific action an antithrombin III. Lancet 1: 120, 1977

188 Tietien G.W., Chien S., Scholz P.M.: Changes in blood viscosity and plasma proteins in carcinoma. Surg. Forum 26:166, 1975

189 Verstraete M.: Platelet factors. in : Brinkhous K.M., Wright I.S., Koller F., Streuli F., Duckert F.: Diffuse intravascular clotting. F.K. Schattauer, Stuttgart, 1966, p 397

190 Vermylen J., De Gaetano G., Verstraete M.: Platelets and thrombosis. In: Recent advances in thrombosis. Ed. Poller L., Churchill Livingstone, Edinburgh-London, 1973, p 113

191 Virchow R.: Die Pfropfenbildung und Verstopfung in den Gefäßen. Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie. Bd. 1, Erlangen 1854

192 Vinazzer H.: Ursachen der postoperativen Thromboembolieberеitschaft und ihre Beeinflußung durch Macrodex. Dextran Symposium, Krems, 1969

193 Vinazzer H., Haas S., Stemberger A.: Influence on clotting mechanism of sodium pentosan polysulfate (SP 54) in comparison to commercial beef lung sodium heparin. Thromb. Res. 20, 57, 1980

194 Wallenbeck J., Bergquist D., Hallböök T., Yin E.T.: Xa-Inhibitor activity in relation to postoperative deep vein thrombosis. VII th Intern. Congr. on thrombosis and Haemostasis 1979, Montreal

195 Warlow C., Ogston D., Douglas A.S.: Deep vein thrombosis of the legs after strokes: Part I-Incidence and predisposing factors; Part II-natural history. Br. Med.J. 269, 1976

196 Waugh D.F., Fitzgerald M.A.: Quantitative aspects of antithrombin and heparin in plasma. Am. J. Physiol. 184:627, 1956

197 Weiss H.J.: Platelet aggregation. New. Engl. J. Med. 293:31, 1975

198 Wessler S.: The issue of hypercoagulability. In: Thromboembolism.Kakkar V.V. u. Jouhar A.J.,Curchill Livingstone,Edinburgh-London,1972,p 46

199 Widhalm J.: Therapie und Prophylaxe der Thrombose und Thrombo-Embolie mit Polyanion SP 54 in der Gynäkologie und Geburtshilfe. Prakt. Arzt. 21: 923, 1967

200 Wolff R.: Kläraktivität bei standardisierten Bedingungen (Heparin Äquivalent). Therapie 17, 1133, 1962

201 Yin E.T., Wessler S.: Evidence for a naturally-occurring plasma inhibitor of activated factor X: its isolation and partial purification. Thromb. Diath. Haemorrh. 21:398, 1969

202 Yin E.T., Wessler S.: Heparin-accelerated inhibition of activated factor X by its natural plasma inhibitor. Biochem. Biophys. Acta 201:387, 1970

203 Yin E.T., Wessler S., Stoll P.J.: Biological properties of the naturally occurring plasma inhibitor to activated factor X. J. of Biol. Chemistry 246:3703, 1971

204 Yin E.T., Wessler S., Stoll J.P.: Identity of plasma activated factor X inhibitor with antithrombin III and heparin cofactor. J. Biol.Chem. 246:3712, 1971

205 Yin E.T.: Effect of heparin by the neutralization of factor Xa and thrombin by the plasma alpha-2-globulin inhibitor. Thromb. Diath. Haemorrh. 33:43, 1974

206 Yin E.T., Bergquist D., Arfors C.E., Wallenbeck I., Tangen O.: Rational for the use of heparin and heparin-like substances in the prevention of thromboembolism. V th Internal Congr. on Thromboembolism, Bologna 1978

207 Yin E.T., Salsgiver W.J., Tangen O.: Normal human plasma contains a naturally occuring antagonist of activated factor X inhibitor. Manuskript

208 Yue R.H., Starr T., Gertler M.M.: Separation of heparin into subfractions by DEAE-cellulose chromatography. Thrombos. Haemostas.42, 1452 1980

209 Zekert F., Kohn P., Vormittag E., Poigenfürst J., Thien M.: Einfluß von Risikofaktoren auf die Häufigkeit postoperativer Thromboembolien und auf die prophylaktische Wirkung von Acetylsalicylsäure. Monatschr. Unfallheilkunde, 77:317, 1974

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. K. Meßmer, der die Planung, Durchführung und Auswertung dieser Studie stets durch wertvolle Kritik und Anregung unterstützte und bei Problemen und Fragen stets erreichbar war.

Bei Herrn Prof. Dr. K. Wilhelm bedanke ich mich herzlich für die uneingeschränkte Unterstützung bei der Durchführung der Studie in der Chirurgischen Universitätsklinik.

Dem Strahlenschutzbeauftragten der Chirurgischen Universitätsklinik München zu dieser Zeit, Herrn Prof. Dr. J. Seifert danke ich für die Beratung in nuklearmedizinischer Hinsicht im Verlauf der Arbeit.

Den medizinisch-technischen Assistentinnen Fräulein A. Holzer und Fräulein E. Jannick danke ich herzlich für die langwierige und mühevolle Bearbeitung der Testproben, sowie für die Unterstützung bei der Anfertigung der Abbildungen.

LEBENSLAUF

Name : Unterhuber Erich, Anselm

Geburtsdatum: 26. Februar 1955, München

Wohnort : 8220 Traunstein-Haslach, Eichenweg 2

Eltern : Unterhuber Sebastian, Dr. med. dent.
Unterhuber Gertrudis, Dr. med. dent.
zwei Geschwister

Schulbesuch : 1961 - 1965 Volksschule Haslach
1965 - 1974 Chiemgaugymnasium Traunstein

Bundeswehr : Oktober 1975 - November 1976
Ableistung der allgemeinen Wehrpflicht

Universität : WiSe 1974 Erstimmatrikulation im Fachbereich Physik, Diplom an der Ludwig Maximilians Universität München

SoSe 1975 Fortsetzung des Studiums der Physik

WiSe 1976 In das dritte vorklinische Semester des Fachbereichs Medizin der Freien Universität Berlin übergewechselt

SoSe 1977 In das vierte vorklinische Semester des Fachbereichs Medizin der Universität Regensburg übergewechselt

März 1978 Ärztliche Vorprüfung, Oberwechseln zum ersten klinischen Semester an die Ludwig Maximilians Universität München

März 1979 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

März 1981 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

April 1982 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Mai 1982 Approbation

1978-1982 Dissertation im Institut für chirurgische Forschung bei Prof. Dr. K. Meßmer